

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



APRESENTAÇÃO CLÍNICA DO HIPOADRENOCORTICISMO CANINO: ESTUDO  
RETROSPETIVO

PATRÍCIA TAVARES RODRIGUES

ORIENTADOR:

Doutor José Henrique Duarte Correia

2020



UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



APRESENTAÇÃO CLÍNICA DO HIPOADRENOCORTICISMO CANINO: ESTUDO  
RETROSPETIVO

PATRÍCIA TAVARES RODRIGUES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Maria Teresa da Costa Mendes Vitor  
Villa de Brito

ORIENTADOR:

Doutor José Henrique Duarte Correia

VOGAIS:

Doutor José Henrique Duarte Correia  
Doutor Rodolfo Assis Oliveira Leal

2020

## DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

**Nome:** Patrícia Tavares Rodrigues

**Título da Tese ou Dissertação:** Apresentação clínica do Hipoadrenocorticismismo canino: Estudo retrospectivo

**Ano de conclusão:** 2020

**Designação do curso de Mestrado ou de Doutoramento:** Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- |  |  |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Clínica  | <input type="checkbox"/> Produção Animal e Segurança Alimentar |
| <input type="checkbox"/> Morfologia e Função | <input type="checkbox"/> Sanidade Animal                       |

Declaro sob compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

1. ☒ Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
2. ☐ Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de ☐6 meses, ☐12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial\*;

\*Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

1. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 02 de Dezembro de 2020

Assinatura: Patrícia Rodrigues

## **Agradecimentos**

O meu primeiro agradecimento é feito aos meus pais e ao meu irmão. Por serem exemplos a seguir, por me apoiarem desde o primeiro dia, por terem mais confiança em mim do que eu mesma, por me fazerem acreditar que era possível fazer esta caminhada e por me ensinarem que as melhores coisas desta vida não estão à venda. Obrigada por mesmo longe, terem estado tão perto.

Aos meus avós, tios e primos, obrigada por me motivarem nesta caminhada, por me receberem sempre com alegria e com um abraço reconfortante e por me mostrarem que com dedicação e trabalho as coisas acontecem. À minha avó e ao tio Pedrinho que, mesmo já não estando aqui, me marcaram e ajudaram a contruir a pessoa que sou hoje, espero que esta minha conquista vos deixe orgulhosos aí em cima.

Ao Tarcísio, pela alegria e pelas piadas, pelos sonhos infinitos, por estar sempre presente, por me ensinar a ter calma e por me ter aturado durante todas as minhas épocas de exames. Obrigada por cuidares de mim.

Aos meus bichinhos, Chico, Miria, Lord, e Dori, por serem ótimos despertadores, por me alegrarem sempre que precisava, pela companhia nas muitas horas de estudo e na escrita da tese.

Ao meu Orientador, o Prof. Dr. José Henrique Duarte Correia, pelo qual tenho uma enorme admiração desde a primeira aula que nos deu, por me ter aceite como orientanda, pela simpatia e boa disposição, pela paciência, atenção e disponibilidade para responder às minhas (muitas) dúvidas. Obrigada por todos os conhecimentos que me transmitiu, não só nesta fase, como também durante o curso.

Aos amigos sempre presentes, Joana, Diogo, Júlio, Fábio, Chico, obrigada pela companhia antes e durante este percurso. À Carol, que bem antes desta aventura começar foi a minha companhia no estudo e na diversão, sem os cafezinhos da tua mãe não teria sido a mesma coisa. À minha família lisboeta, Cátia, Kátia, Ricardo, Reinaldo, Johan, Nivaldo, Cláudia, Lena, Verónica e D. Francisca, pelo companheirismo, compreensão, pelos jantares e almoços, pelas sessões de estudo e culinária, pelas horas passadas a rir a jogar Pictionary, pelas discussões políticas e não políticas, obrigada por tudo. Aos amigos que esta Faculdade me deu, Picas, Alice, Joana, Tiago, Mário, Valentim, Raquel e a Rita, por terem tornado este percurso mais fácil, pela companhia, pelas horas de esclarecimento de dúvidas por telemóvel, pela vossa alegria, boa disposição e pelo ombro amigo para dormir nas viagens de autocarro, o meu obrigada. À Bia e ao Miguel, por terem sido o meu pilar neste estágio, pela companhia na quarentena, pela partilha de conhecimento, pelo trabalho, pelos cafés e pela alegria, obrigada.

Aos meus colegas de estágio e a toda a equipa do Hospital Escolar Veterinário, Médicos Veterinários, Enfermeiros, Auxiliares e Rececionistas, em especial Telmo, Martins, Dirce, Sofia, Gonçalves, Pedro, Luís, Soraia, Rute, António, Dr. Gonçalo Vicente, Dr. Rui Lemos, Dra. Ana Filipe e Dra. Joana Gomes pela forma como me receberam e motivaram, pela confiança depositada, pelos momentos partilhados e por tudo o que me ensinaram. Um obrigada especial ao Prof. Dr. Rodolfo Leal que, para além de nos ter ensinado muito e ter sido uma grande fonte de motivação, esteve sempre disposto a esclarecer as nossas dúvidas, puxou por nós e mostrou que é possível fazer mais e melhor. Um obrigada também à Pâmela por estar sempre disposta a ajudar com um sorriso na cara.

# APRESENTAÇÃO CLÍNICA DO HIPOADRENOCORTICISMO CANINO: ESTUDO RETROSPETIVO

## Resumo

O hipoadrenocorticism (HA) é uma endocrinopatia pouco comum. O HA primário é a forma mais frequente da doença e resulta da diminuição da síntese de glucocorticóides e mineralocorticóides por parte das glândulas adrenais. Nos animais com HA secundário, a diminuição da produção de glucocorticóides é associada ao déficit da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) ou da hormona libertadora da corticotrofina (CRH).

Dado que estas hormonas atuam a diferentes níveis, as manifestações associadas ao seu déficit podem ser bastante variadas, o que dificulta o diagnóstico desta doença. Com o objetivo de identificar as características mais frequentes da apresentação clínica do HA em cães, desenvolveu-se um estudo retrospectivo de casos de HA no período pré-tratamento. Foram selecionados cães apresentados a consulta no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa (HEV-FMV) em que havia registo dos sinais que levaram à suspeita clínica de HA e cujos resultados do teste de estimulação com ACTH fossem inferiores a 2,0µg/dL nos dois tempos. Aqueles que estavam a receber tratamento com glucocorticóides foram excluídos do estudo.

Dos 19 animais selecionados, 53% eram fêmeas e 47% machos, a maioria apresentava entre 2 e 6 anos de idade. Apesar dos dados sugerirem que o aparecimento dos sinais clínicos tende a ser mais precoce nos machos não se identificou uma associação estatisticamente significativa ( $P=0,094$ ). Os sinais mais reportados foram hiporrexia/anorexia, vômito e letargia/fraqueza e a hipotermia foi a alteração mais detetada no exame físico.

Episódios de melena/hematoquécia foram descritos em 4 cães; no entanto, suspeita-se que no total pelo menos 9 animais possam ter apresentado hemorragia gastrointestinal. A ausência de leucograma de stress, presença de azotémia e de rácio sódio:potássio baixo foram as alterações analíticas mais detetadas. Identificou-se uma associação estatisticamente significativa entre o desenvolvimento de hipoglicémia e o género dos animais ( $P=0,036$ ), sendo este mais frequente nas fêmeas. A contagem de linfócitos revelou-se normal na maioria dos animais, sendo o valor mínimo apresentado de 1335 células/µL o que, de acordo com estudos prévios, são valores com uma elevada sensibilidade na deteção de HA. O diagnóstico de HA demorou mais naqueles animais que não apresentavam alterações eletrolíticas típicas da doença (31%) ou nos quais não foi requerido ionograma.

Neste estudo os sinais mais frequentes de HA foram a hiporrexia/anorexia e, acessoriamente, vômito, letargia/fraqueza e hipotermia. As principais alterações analíticas identificadas foram ausência de leucograma de stress, presença de azotémia e rácio sódio:potássio baixo.

**Palavras-chave:** Cão; Hipoadrenocorticism; Sinais clínicos; Alterações laboratoriais

# CLINICAL PRESENTATION OF CANINE HYPOADRENOCORTICISM: A RETROSPECTIVE STUDY

## Abstract

Hypoadrenocorticism (HA) is an uncommon endocrinopathy. The primary HA is the most frequent form of the disease, resulting from the decreased synthesis of glucocorticoids and mineralocorticoids from the adrenal gland. In dogs with secondary HA, decreased glucocorticoid production is associated to the deficit of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) or corticotrophin-releasing hormone (CRH).

These hormones act in many different areas in the organism, so the signs of adrenal hypofunction can be very diversified, which makes the diagnosis of this disease difficult. In order to identify the most frequent characteristics in the clinical presentation of canine HA, a retrospective study was designed. The information analyzed refers to the pretreatment period. Dogs presented to appointment at the Veterinary Teaching Hospital of FMV-ULisboa whose clinical suspicion was HA were selected. Each of these dogs had cortisol values under  $2,0\mu\text{g/dL}$  at both times post ACTH stimulation tests. Those animals in treatment with glucocorticoids were excluded from the study.

From the 19 selected animals, 53% were females and 47% males, most of them aged between 2 and 6 years old. Despite descriptive statistics suggested that the males showed clinical signs of HA earlier than females, this association was not statistically significant ( $P=0,094$ ). Most of them showed hyporrexia/anorexia, vomiting and lethargy/weakness and hypothermia was the most frequent alteration on physical examination. Episodes of melena/hematochezia were only identified in 4 animals; however, it is suspected that at least 9 of the dogs in study had had gastrointestinal hemorrhage. Lack of stress leukogram, presence of azotemia and low sodium:potassium ratio were the most frequent analytic changes. A statistically significant association between the development of hypoglycemia and the gender of the animals ( $P=0,036$ ) was identified, being more frequent in females. Lymphocyte count was normal for most cases and the minimum count was 1335 cells/ $\mu\text{L}$ , which, according to previous studies, has a high sensitivity in HA detection. The diagnose of HA took longer in those animals that did not have electrolytic alterations characteristics of the disease (31%) or were not subjected to electrolyte quantification.

In the present study, the most common clinical signs were hyporrexia/anorexia, vomiting, lethargy/weakness and hypothermia. The main analytical changes identified were absence of stress leukogram, presence of azotemia and low sodium:potassium ratio.

**Keywords:** Dogs; Hypoadrenocorticism; Clinical Signs; Laboratory alterations.



## Índice geral

Agradecimentos .....	III
Resumo.....	V
Abstract.....	VI
Índice geral.....	VII
Lista de figuras.....	IX
Lista de tabelas .....	IX
Lista de gráficos .....	X
Lista de abreviaturas .....	XI
I. Descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular.....	1
II. Revisão bibliográfica .....	5
1. Introdução .....	5
2. Anatomia e fisiologia das glândulas adrenais .....	5
2.1. Regulação da síntese e secreção de glucocorticóides e mineralocorticóides .....	6
2.2. Funções dos glucocorticóides e mineralocorticóides .....	7
3. Tipos de Hipoadrenocorticismo .....	8
3.1. Hipoadrenocorticismo primário .....	8
3.2. Hipoadrenocorticismo secundário.....	10
4. Apresentação clínica .....	10
4.1. Epidemiologia.....	10
4.2. Sinais clínicos.....	11
4.3. Alterações analíticas .....	14
4.4. Electrocardiograma e alterações imagiológicas.....	17
5. Análises Hormonais.....	19
5.1. Cortisol basal.....	19
5.2. Teste de estimulação com ACTH .....	20
5.3. Doseamento ACTH endógena.....	21
5.4. Rácio cortisol/ACTH .....	22

5.5. Concentração plasmática de aldosterona e rácio aldosterona: renina .....	22
III. Apresentação clínica do Hipoadrenocorticismo canino: Estudo retrospectivo.....	23
1. Introdução .....	23
2. Material e métodos .....	23
3. Resultados .....	25
3.1 Caracterização da amostra populacional.....	25
3.2. Sinais clínicos.....	28
3.3. Exame físico.....	29
3.4. Alterações analíticas .....	31
3.5. Ecografia .....	36
3.6. Sobrevida .....	37
3.7. Tempo para Diagnóstico.....	37
4. Discussão.....	38
4.1 Amostra populacional em estudo.....	38
4.2 Exame físico.....	39
4.3. Sinais clínicos e alterações analíticas.....	40
4.4. Ecografia abdominal.....	44
4.5. Sobrevida .....	45
4.6. Tempo para Diagnóstico.....	45
5. Conclusão .....	46
IV. Bibliografia .....	48
V. Anexos .....	53
1. Anexo 1 .....	53

## Lista de figuras

Figura 1- Sumarização da regulação da síntese dos glucocorticóides e mineralocorticóides..	6
Figura 2- Esquema da realização do Teste de estimulação com ACTH, realizado no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária.....	24
Figura 3- Diagrama de identificação das causas de azotemia não renal nos animais em estudo Círculos pretos indicam o número de animais. Retângulos azuis indicam a possível justificação. ....	33
Figura 4-Relação entre a concentração sanguínea de glucose e o género dos animais em estudo .....	34
Figura 5- Diagrama de identificação da causa de desconforto abdominal nos animais em estudo .....	37

## Lista de tabelas

Tabela 1 - Raças e a sua predisposição para o desenvolvimento de Hipoadrenocorticismismo	11
Tabela 2- Sinais clínicos apresentados, com respetiva frequência, e alterações detetadas no exame físico de animais com hipoadrenocorticismismo .....	12
Tabela 3 - Sensibilidade e especificidade do rácio Na:K como ferramenta de diagnóstico de Hipoadrenocorticismismo em cães (estudo com 76 com Hipoadrenocorticismismo e grupo de controlo com 200 animais) .....	15
Tabela 4- Alterações detetadas no eletrocardiograma em relação à concentração plasmática de potássio.....	18
Tabela 5- Sensibilidade e especificidade do doseamento do cortisol basal no diagnóstico de Hipoadrenocorticismismo para diferentes valores limite: 1µg/dL e 2µg/dL .....	19
Tabela 6- Caracterização da raça dos animais em estudo .....	26
Tabela 7- Distribuição por género dos animais em estudo .....	26
Tabela 8- Resultados do teste de estimulação com a hormona adrenocorticotrófica (ACTH) dos animais em estudo.....	27
Tabela 9- Frequência de apresentação e percentagem dos sinais clínicos .....	29
Tabela 10- Intervalos de referência utilizados na avaliação do exame físico dos animais em estudo .....	30
Tabela 11 - Dados relativos ao exame físico dos animais em estudo.....	30
Tabela 12- Resultados do hemograma dos animais em estudo .....	32
Tabela 13- Resultados das análises bioquímicas dos animais em estudo.....	35
Tabela 14- Resultados do ionograma dos animais em estudo.....	35

## **Lista de gráficos**

Gráfico 1- Distribuição aproximada do número de horas passadas em cada serviço do Hospital Escolar Veterinário durante o estágio curricular .....	1
Gráfico 2- Idade de início do aparecimento dos sinais clínicos na amostra populacional em estudo avaliada por género .....	27
Gráfico 3- Proporção de animais com rácio sódio: potássio inferior ou superior a 27 .....	36
Gráfico 4- Tempo para Diagnóstico de Hipoadrenocorticismo canino no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária .....	38

### **Lista de abreviaturas**

ACTH - Hormona adrenocorticotrófica

ADH – Hormona Antidiurética

ANR – Azotémia não renal

AR – Azotémia renal

$\text{Ca}^{2+}$  - Cálcio total

$\text{Ca}^{2+}$  - Cálcio ionizado

CPA – Concentração plasmática aldosterona

CRH - Hormona libertadora da corticotrofina

FAS – Fosfatase Alcalina

$\text{H}^+$  - Hidrogeniões

HA – Hipoadrenocorticismo

HEV-FMV – Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária

HHa - Hipotálamo-hipófise-adrenal

IM – Intramuscular

IV – Intravenoso

PAAF – Punção aspirativa com agulha fina

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PD - Polidipsia

POMC – Pró-opiomelanocortina

PU - Poliúria

RCA – Rácio Cortisol/ACTH

SRA – Sistema Renina-Angiotensina

TD – Tempo para diagnóstico

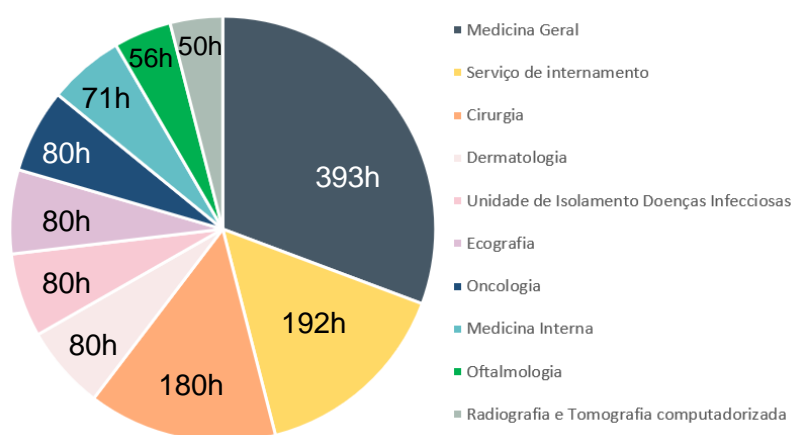
TEACTH - Teste estimulação com ACTH

TRC – Tempo de Repleção Capilar

## I. Descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular

O estágio curricular teve lugar no Hospital Escolar Veterinário, integrado na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa. Este durou aproximadamente 6 meses, tendo tido início no dia 3 de setembro de 2019 e término no dia 28 de fevereiro de 2020. Durante esse período foram feitas rotações pelos diferentes serviços disponíveis cuja distribuição se encontra descrita no Gráfico 1 (os turnos eram adaptados aos horários de funcionamento de cada serviço). Adicionalmente, tivemos a oportunidade de participar numa formação dada pela Dra. Joana Gomes sobre Emergências Médicas e em *Journal Clubs*.

**Gráfico 1- Distribuição aproximada do número de horas passadas em cada serviço do Hospital Escolar Veterinário durante o estágio curricular (total aproximado de 1262horas)**



### Medicina Geral

O serviço de Medicina Geral foi aquele no qual estive a maior parte do período de estágio. Nesta rotação, para além de podermos assistir à passagem da informação relativa aos animais internados, assistimos a consultas bastante variadas, uma vez que é nos dada a oportunidade de participar tanto em consultas de primeira ou segunda opinião, bem como em consultas de seguimento. No geral, tínhamos oportunidade de comunicar com os tutores dos animais, tanto na recolha da anamnese como no acompanhamento dos casos e comunicação dos resultados, e discutir os casos com o Médico Veterinário que estávamos a acompanhar (nomeadamente elaboração da lista de diagnósticos diferenciais, sugestão de exames complementares e proposta de algumas abordagens terapêuticas). Para além disso, pudemos observar e ajudar em algumas tarefas, como: realizar os exames físicos (tanto gerais como mais específicos, como exames neurológicos e ortopédicos); efetuar colheitas de sangue, de urina (cistocentese) e punções aspirativas com agulha fina (PAAF); vacinar, aplicar o microchip e registar os animais no SIAC (Sistema de Informação de Animais de Companhia); e realizar eutanásias. Para além disso tivemos a oportunidade de assistir e auxiliar em algumas consultas de enfermagem e a algumas urgências, como episódios convulsivos, traumatismos ou torções de estômago.

## **Serviço de Internamento**

No Serviço de Internamento começávamos os turnos com a passagem de informação relativa aos animais internados, tanto os do Internamento Geral como aqueles internados na Unidade de Isolamento de Doenças Infecciosas. Neste serviço tínhamos a oportunidade de assistir e realizar algumas tarefas, tais como: exames físicos, tanto gerais como mais específicos (como o exame neurológico ou o oftalmológico), colocação de cateteres e iniciação de fluidoterapia; colheitas de sangue e urina; citologias vaginais e auriculares; algaliação; aplicação de sondas de alimentação (tanto nasoesofágica como esofágica); administração de medicação; passear os animais que o podiam fazer bem como higienizar os animais e as respetivas jaulas. Tendo em conta que alguns dos turnos do Serviço de Internamento decorrem quando outros serviços já estão encerrados, por vezes auxiliamos na realização de radiografias e ecografias.

Foi-nos dada a oportunidade de discutir os casos com o Médico Veterinário do Serviço de Internamento, elaborar listas de diagnósticos diferenciais, sugerir exames complementares e planos terapêuticos. Nesta rotação, conseguimos também comunicar com os tutores dos animais internados nos horários de visitas e por telefone na comunicação de alguns resultados.

## **Medicina Interna**

No Serviço de Medicina Interna assistimos a consultas de especialidade, realizadas pelo Prof. Dr. Rodolfo Oliveira Leal, especialista europeu de Medicina Interna pelo European College of Veterinary Internal Medicine. As consultas geralmente incidiam sobre alterações respiratórias, digestivas, endócrinas ou do trato urinário. Tínhamos oportunidade de iniciar as consultas, colhendo o historial clínico detalhado dos animais, assistir e auxiliar em algumas tarefas, tais como na realização do exame físico, nas colheitas de sangue e urina (cistocentese), bem como na determinação da pressão arterial sistémica de alguns animais. Procedimentos mais complexos, como colheita de medula óssea, endoscopia baixa e lavagem bronqueoalveolar foram observados. Havia ainda espaço para discussão de conteúdos teóricos, das listas de diagnósticos diferenciais, bem como planos de diagnóstico e tratamento. Elaboramos ainda alguns relatórios médicos, alvo de discussão e correção por parte do Prof. Dr. Rodolfo Leal.

Um dos animais apresentados a consulta durante esta rotação foi alvo de um *case report* apresentado em formato de poster no XVI Congresso Internacional do Hospital Veterinário do Montenegro no ano 2020, intitulado “Doença auto-inflamatória do shar-pei – apenas em cães de raça? A propósito de um caso clínico” (Anexo 1).

## **Cirurgia**

Neste serviço começávamos por receber os animais, garantindo que estes preenchiam todos os requisitos necessários para poderem ser submetidos a uma intervenção cirúrgica. Tínhamos também como funções auxiliar na preparação e administração da medicação pré, intra e pós cirúrgica dos animais, colocação de cateteres e entubação endotraqueal dos mesmos, higienização e assepsia do campo cirúrgico, bem como na preparação da sala para o procedimento. No decorrer da cirurgia propriamente dita, desempenhávamos função de circulante, anestesista ou de ajudante de cirurgião. No final do procedimento cirúrgico acompanhávamos os animais durante o recobro e auxiliávamos na limpeza e organização da sala de cirurgia. Conseguimos assistir a vários tipos de cirurgias, desde as mais comuns, como orquiectomia de gato e cão, as quais tivemos oportunidade de praticar, ovariectomia de gata e cadela, mastectomia, nodulectomia, remoção de corpo estranho gastrointestinal e cistotomia, até às mais complexas, como as cirurgias ortopédicas, correção do palato e narinas em braquicéfalo, torção de lobo hepático e torção de lobo pulmonar. Ainda neste serviço, tivemos oportunidade de auxiliar na realização de avaliações da cavidade oral de coelhos, de radiografias intraorais, extrações dentárias e destartarização dos animais durante as COHAT (*Comprehensive Oral Health Assessment and Treatment*).

## **Oncologia**

Nesta rotação, coordenada pelo Dr. Gonçalo Vicente, pudemos assistir a consultas de primeira e segunda opinião, de referência, de reavaliação e seguimento, maioritariamente relacionadas com a área da oncologia. Aqui tínhamos oportunidade de recolher a anamnese dos animais, realizar exames físicos e fazer colheitas de sangue sob supervisão. Pudemos também assistir e auxiliar na realização de PAAF's. Na discussão dos casos clínicos, para além da identificação dos diagnósticos diferenciais, era abordado o prognóstico do animal para as diferentes neoplasias e opções terapêuticas.

Para além das consultas, participávamos nas sessões de quimioterapia. Aqui começávamos por colocar o cateter, colher sangue e enviar para laboratório para conseguirmos determinar se os animais estariam ou não aptos para serem submetidos a uma sessão de tratamento. Auxiliávamos no cálculo das doses dos quimioterápicos (selecionados de acordo com protocolo que cada animal estava a realizar), no manuseamento e administração dos mesmos.

## **Dermatologia**

Aqui presenciávamos consultas de primeira e segunda opinião, bem como de referência ou de seguimento, sendo que a maioria dos casos observados corresponderam a dermatites atópicas. Para além da recolha de um historial clínico detalhado, auxiliávamos nas colheitas



de sangue, citologias de pele (com fita-cola, aposição ou zaragatoa), citologias auriculares, raspagens cutâneas (superficiais ou profundas) e tricogramas. Posteriormente, observávamos e avaliávamos as lâminas ao microscópio, discutíamos os diagnósticos diferenciais e planos terapêuticos, regra geral com abordagens multimodais.

### **Oftalmologia**

Nesta rotação, presenciávamos consultas de primeira ou segunda opinião, de referência ou de seguimento, sendo-nos dada a oportunidade de praticar o exame oftalmológico detalhado (reflexos e resposta à ameaça, biomicroscopia, determinação da pressão intraocular, testes Schirmer, teste fluoresceína e fundoscopia). Para além das consultas, pudemos ainda assistir a cirurgias, como facoemulsificação com implante de lente intraocular, *flap* conjuntival e correção do prolapso da glândula da membrana nictitante.

### **Ecografia**

Neste serviço assistimos a ecografias abdominais, torácicas e ecocardiografias, no qual auxiliávamos na preparação, posicionamento e contenção dos animais submetidos a exame. No final do exame discutíamos as alterações observadas e, nos casos em que eram requeridos, assistíamos à elaboração dos relatórios médicos. Para além dos exames ecográficos mencionados, tivemos ainda oportunidade de assistir e auxiliar em biópsias ecoguiadas.

### **Radiologia e Tomografia**

Nesta rotação tivemos oportunidade de auxiliar no posicionamento dos animais submetidos a radiografia, bem como analisar e interpretar as imagens resultantes. Nos animais sujeitos a Tomografia Computadorizada, ajudávamos na preparação dos mesmos, na indução e manutenção da anestesia, bem como na preparação do líquido de contraste nos casos em que este foi necessário. Posto isto, avaliávamos as imagens e assistíamos à realização dos respetivos relatórios médicos. Ainda nesta rotação, foi possível assistir à colheita de líquido cefalorraquidiano em cães.

### **Unidade de Isolamento Doenças Infecciosas**

Apesar de neste serviço termos assistido a consultas de seguimento e de vacinação, grande parte do tempo foi dedicado ao cuidados dos animais internados. Aqui auxiliámos na realização dos exames físicos, colheitas de sangue, preparação e administração de medicação, alimentação, higiene e desinfeção do equipamento médico, bancadas e das jaulas, na realização de enemas, toracocentese para drenagens de pleura e nas eutanásias. Nesta unidade, todos os procedimentos eram efetuados utilizando equipamentos de proteção individual adequados.

## **II. Revisão bibliográfica**

### **1. Introdução**

Apesar das glândulas adrenais serem conhecidas anatomicamente desde há muitos anos, não lhes tinha sido atribuída uma grande importância fisiológica, até 1855 quando Thomas Addison descreveu pela primeira vez uma síndrome humana associada à disfunção destas glândulas. Esta insuficiência adrenal ficou então conhecida por Hipoadrenocorticismo (HA) ou doença de Addison (Scott-Moncrieff 2015). Em 1856, Brown-Sequard provou que as glândulas adrenais eram essenciais, ao demonstrar que animais adrenalectomizados não sobreviviam (Scott-Moncrieff 2015).

O córtex adrenal é o responsável pela biossíntese e secreção de glucocorticóides e mineralocorticóides. Quando a concentração plasmática das hormonas adrenocorticais baixa para níveis inferiores aos normais, estamos perante uma insuficiência adrenocortical (Galac et al. 2010). Os primeiros relatos de insuficiência adrenal em cães datam de 1953 (Scott-Moncrieff 2015).

### **2. Anatomia e fisiologia das glândulas adrenais**

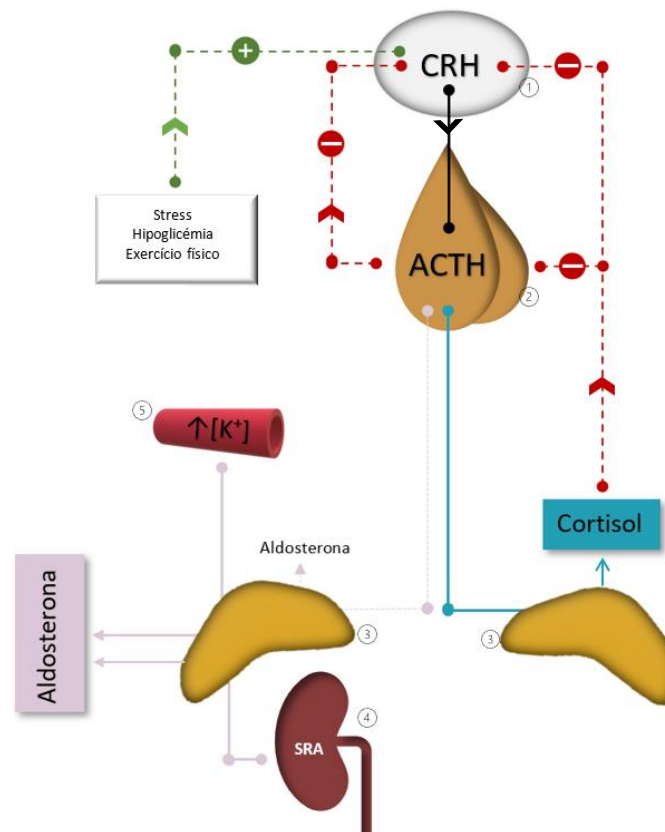
As glândulas adrenais são um órgão par situado craniomedialmente aos rins. Cada uma delas é formada por duas regiões com origem embriológica diferente. A cortical, mais externa, tem origem mesodérmica enquanto que a medular, mais interna, tem origem na neuroectoderme (Galac et al. 2010).

A região cortical subdivide-se em 3 zonas histologicamente distintas: a glomerulosa, a fasciculada e a reticulada. A zona glomerulosa sintetiza mineralocorticóides, principalmente a aldosterona. Já as zonas fasciculada e reticulada produzem glucocorticóides e androgénios. A região medular sintetiza e secreta catecolaminas, nomeadamente epinefrina e norepinefrina (Galac et al. 2010).

Os glucocorticóides e os mineralocorticóides são derivados do colesterol. Nas zonas fasciculada e reticulada existe a enzima 17 $\alpha$ -hidroxilase que faz a conversão da pregnenolona e da progesterona nos produtos finais destas zonas, os androgénios e o cortisol. A enzima responsável pela conversão da desoxicorticosterona em aldosterona, a aldosterona sintase, encontra-se exclusivamente na zona glomerulosa (Scott-Moncrieff 2015).

## 2.1. Regulação da síntese e secreção de glucocorticóides e mineralocorticóides

A regulação da síntese dos glucocorticóides e mineralocorticóides, descrita nos próximos parágrafos, encontra-se esquematizada e resumida na Figura 1.



**Figura 1- Sumarização da regulação da síntese dos glucocorticóides e mineralocorticóides (original)**

Regulação da produção de aldosterona representada pelo traço contínuo rosa e de cortisol pelo traço contínuo azul. Retroalimentação negativa (traço vermelho descontinuo); Estimulação positiva (traço verde descontinuo); O traço descontinuo rosa representa que a estimulação por parte da ACTH não é fundamental para a síntese de aldosterona.

CRH - Hormona libertadora da corticotrofina; ACTH - Hormona adrenocorticotrófica; SRA - Sistema Renina Angiotensina; [K<sup>+</sup>] – Concentração plasmática de potássio.

1. Hipotálamo; 2. Hipófise; 3. Glândulas adrenais; 4. Rim; 5. Hipercaliémia.

### 2.1.1. Glucocorticóides

A síntese e secreção de glucocorticóides é controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). No hipotálamo existem neurónios secretores que produzem a hormona libertadora da corticotrofina (CRH), sendo que esta é libertada ao nível da eminência mediana onde entra no sistema-porta-hipofisário e termina na adeno-hipófise. A CRH, por sua vez, estimula a síntese da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela pituitária, através da sua molécula precursora, a pró-opiomelanocortina (POMC). A ACTH libertada na corrente sanguínea liga-se a recetores presentes no córtex adrenal, estimulando a síntese de cortisol (Galac et al. 2010; Scott-Moncrieff 2015).

A produção de CRH é estimulada pelo stress, pela hipoglicémia e pelo exercício físico. A hormona antidiurética (ADH), a angiotensina II, a colecistoquinina, o péptido natriurético atrial e os péptidos vasodilatadores aparentam ter alguma função moduladora na ação da CRH como estimuladora da ACTH (Stewart and Krone 2011; Scott-Moncrieff 2015). À medida que a concentração plasmática de cortisol aumenta, há inibição da secreção de CRH e ACTH, efeito conhecido como retroalimentação negativa. Esta inibição é exercida pelos glucocorticóides ao nível dos neurónios secretores do hipotálamo e das células corticotróficas da adeno-hipófise. O aumento da concentração da ACTH também inibe a produção da CRH (Galac et al. 2010; Scott-Moncrieff 2015).

No cão, apesar de haver uma secreção episódica de ACTH e de cortisol, não há evidência da existência de um ritmo circadiano na secreção dos mesmos (Kemppainen and Sartin 1984; Koyama et al. 2003).

### **2.1.2. Mineralocorticóides**

Como referido anteriormente, o principal mineralocorticóide é a aldosterona. A sua síntese é regulada pelo Sistema-Renina-Angiotensina (SRA), pela concentração plasmática de potássio e pela ACTH (Williams 2005).

A renina, cuja síntese por parte das células justa-glomerulares do rim é estimulada pela hipovolémia e baixa concentração tubular de sódio, promove a conversão do angiotensinogénio, uma pro-hormona sintetizada pelo fígado, em angiotensina I. Esta é depois convertida em Angiotensina II (AT II) por ação da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA). Quando a AT II se liga aos recetores-angiotensina tipo 1 estimula a produção de aldosterona pelas adrenais (Galac et al. 2010; Scollan and Sisson 2017). O potássio regula diretamente a secreção de aldosterona. A hipercaliémia estimula a produção de aldosterona, enquanto que a hipocaliémia, inibe a sua secreção (Galac et al. 2010). A ACTH, apesar de ter capacidade de estimular a síntese e secreção de aldosterona nos casos de stress agudo, não é necessária para manter o normal funcionamento da zona glomerulosa (Williams 2005).

## **2.2. Funções dos glucocorticóides e mineralocorticóides**

### **2.2.1. Glucocorticóides**

Os glucocorticóides participam no metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lípidos. Estes estimulam a glicogenólise e a gluconeogénese hepática, principalmente durante episódios de stress ou jejum, e bloqueiam a captação e o metabolismo da glucose a nível periférico. Inibem a síntese e favorecem o catabolismo proteico e, a nível do metabolismo lipídico, promovem um aumento da lipólise (Greco and Stabenfeldt 2013; Hess 2017). Facilitam a calciurese e apresentam atividade diurética (Greco and Stabenfeldt 2013; Scott-Moncrieff 2015; Hess 2017). Segundo Langlais-Burgess et al. (1995, p. 307), citado por Scott-

Moncrieff (2015, p.486), está descrito que estimulam as enzimas da bordadura em escova e das mitocôndrias e que intervêm na digestão e absorção de nutrientes a nível intestinal (Scott-Moncrieff 2015). Ainda a nível gastrointestinal, verifica-se que os glucocorticóides contribuem para a manutenção da mucosa gástrica (Filaretova et al. 2007). Os glucocorticóides inibem a resposta inflamatória e são supressores do sistema imunitário (Greco and Stabenfeldt 2013). Os glucocorticóides permitem a manutenção da reatividade vascular às catecolaminas, da pressão sanguínea, contribuem para a conservação da temperatura corporal e participam na eritropoiese (Feldman and Nelson 2004; Scott-Moncrieff 2015; Hess 2017).

### **2.2.2. Mineralocorticóides**

Os mineralocorticóides atuam a nível das glândulas salivares, das glândulas sudoríparas e do colón, mas o principal local de ação é o rim, nomeadamente o tubo coletor e o segmento de conexão. Participam no equilíbrio eletrolítico, através da retenção de sódio e cloro e da excreção de potássio e hidrogeniões ( $H^+$ ), e na manutenção da pressão arterial, principalmente através da conservação do volume de fluido extracelular (Greco and Stabenfeldt 2013; Scott-Moncrieff 2015).

## **3. Tipos de Hipoadrenocorticismo**

Como referido anteriormente, o hipoadrenocorticismo resulta da diminuição dos níveis plasmáticos das hormonas adrenocorticais (Galac et al. 2010). Pode ser primário, quando estamos perante uma lesão das glândulas adrenais, ou secundário caso haja uma diminuição da secreção de ACTH por parte da hipófise. Adicionalmente, podemos encontrar uma terceira forma de insuficiência adrenocortical: a insuficiência adrenal relativa, também denominada de insuficiência corticosteróide induzida pela doença crítica (Hess 2017).

### **3.1. Hipoadrenocorticismo primário**

O HA primário é a forma mais comum da doença, mais de 95% dos casos, e resulta da destruição progressiva do córtex adrenal. Para que um animal demonstre sinais clínicos de insuficiência adrenocortical é necessário que mais de 90% do seu córtex adrenal tenha sido destruído. No entanto, nas fases mais iniciais do processo poderá haver manifestação desses sinais em situações de stress, uma vez que há uma deficiência hormonal parcial (Scott-Moncrieff 2015). A maioria dos casos de HA são classificados como idiopáticos; contudo, segundo Schaer (1986, p. 789) citado por Scott-Moncrieff (2015, p. 490), a adrenalite imunomediada é apontada como a principal causa desta doença. Apesar de nunca terem sido detetados anticorpos contra enzimas adrenocorticais específicas, já foram detetados anticorpos anti-células-adrenais em dois cães com HA primário (Scott-Moncrieff 2015). Para além da forma espontânea, o HA primário pode também ter uma origem iatrogénica,

associado à utilização de fármacos como o trilostano ou o mitotano (Scott-Moncrieff 2015). Estão descritas outras causas menos comuns de HA primário, como doenças granulomatosas (tuberculose ou micoses sistêmicas), amiloidose, hemorragia, enfarto e a presença de neoplasias metastáticas nas adrenais (Feldman and Nelson 2004; Rockwell et al. 2005).

Tendo em conta que no HA primário há destruição do córtex adrenal, a maioria dos animais apresenta deficiência em glucocorticóides e em mineralocorticóides. Esta última traduz-se, de entre outros, numa alteração das concentrações plasmáticas de sódio (Na) e potássio (K). No entanto, até 30% dos animais com HA primário não apresentam alterações eletrolíticas no momento do diagnóstico, sendo esta apresentação denominada de HA atípico (Scott-Moncrieff 2015). Nesses animais, sugere-se que a destruição adrenocortical se limita às zonas fasciculada e reticulada, o que resulta num défice isolado de glucocorticóides. Poderá também haver uma diferente taxa de destruição celular entre as zonas fasciculada/reticulada e a glomerulosa (Baumstark et al. 2014; Scott-Moncrieff 2015). No entanto, num estudo realizado em 2014 verificou-se que a maioria dos animais com HA, com ou sem alterações eletrolíticas, têm baixas concentrações plasmáticas de aldosterona. Isto sugere que valores normais de Na e K, em animais com HA, não refletem necessariamente um normal funcionamento da zona glomerulosa (Baumstark et al. 2014). Alguns dos animais diagnosticados com HA atípico acabam por desenvolver alterações eletrolíticas ao fim de algum tempo, reforçando a ideia de que a eventual destruição imunomediada do córtex adrenal, inicialmente confinada às zonas fasciculada e reticulada, acaba por atingir também a zona glomerulosa numa fase mais avançada do processo. Peterson et al. (1996) verificaram que a maioria dos animais em estudo com HA atípico acabaram por desenvolver alterações eletrolíticas. Contudo, existem também casos em que não se chegam a verificar alterações eletrolíticas compatíveis com deficiência mineralocorticóide (Baumstark et al. 2014; Hess 2017).

Apesar de pouco relatada em Medicina Veterinária, está documentada em Medicina Humana a Síndrome das Poliendocrinopatias Autoimunes. Num estudo desenvolvido por Blois et al. (2011), dos animais avaliados num Hospital Escolar Veterinário no período de aproximadamente 13 anos, apenas 0,3% apresentou diferentes doenças endócrinas concomitantes (Blois et al. 2011). Em Medicina Humana, as poliendocrinopatias autoimunes são agrupadas e classificadas em 3 tipos: o tipo I caracteriza-se pela presença de pelo menos duas das seguintes doenças: hipoparatiroidismo adquirido, HA primário e candidíase mucocutânea; o tipo II, também denominado de Síndrome de Schmidt, corresponde à presença concomitante de HA, doença autoimune da tiróide e/ou diabetes *mellitus* insulínica dependente; quanto ao tipo III, este implica que exista doença autoimune da tiróide e uma doença autoimune noutro órgão, mas sem HA associado (Neufeld et al. 1980). Num estudo com 187 cães com HA primário, 28 desses animais (14,9%) tinha, pelo menos, uma

endocrinopatia concomitante (Feldman and Nelson 2004). Num outros estudo efetuado por Peterson et al. (1996), 4,9% dos 225 animais com HA também apresentavam uma doença endócrina concomitante, principalmente hipotireoidismo (Peterson et al. 1996).

### **3.2. Hipoadrenocorticismo secundário**

Ocorre quando há diminuição da secreção de ACTH pela hipófise ou de CRH pelo hipotálamo, o que leva ao desenvolvimento de atrofia das zonas fasciculada e reticulada do córtex adrenal. Por consequência há diminuição da secreção de glucocorticóides, mas não de mineralocorticóides (Scott-Moncrieff 2015; Hess 2017).

O HA secundário pode ser espontâneo ou iatrogénico, sendo esta última forma a mais comum (Galac et al. 2010). A forma espontânea poderá estar associada a neoplasias pituitárias, inflamação, infeção, enfarto, traumatismo craniano e a hipofisite autoimune (Eckersley et al. 1989; Platt et al. 1999; Foley et al. 2009; Meij et al. 2010; Wolfesberger et al. 2011; Murtagh et al. 2015; Scott-Moncrieff 2015; Hess 2017). O aparecimento de alterações neurológicas e de outros défices hormonais pode ocorrer; no entanto, há animais com HA secundário idiopático que não desenvolvem sinais neurológicos nem outras deficiências endócrinas (Hess 2017). A paragem abrupta de um protocolo terapêutico com corticosteróides é a principal causa apontada para a ocorrência de HA secundário iatrogénico. Complementarmente, os animais submetidos a hipofisectomias também desenvolvem esta forma de HA (Scott-Moncrieff 2015). A administração de corticosteróides, por vezes apenas durante alguns dias, devido ao efeito de retroalimentação negativa que exercem ao nível das células secretoras de ACTH e de CRH, levam a supressão do eixo HHA. A recuperação do normal funcionamento deste eixo pode demorar semanas a meses dependendo da dose, continuidade e duração do plano terapêutico, bem como da formulação do medicamento utilizado (Galac et al. 2010; Scott-Moncrieff 2015).

## **4. Apresentação clínica**

### **4.1. Epidemiologia**

O HA é uma doença pouco comum, com uma prevalência de 0,06% a 0,28%, que atinge maioritariamente fêmeas. Pode afetar animais de todas as idades, existindo casos descritos desde os 2 meses até aos 14 anos. Contudo, afeta principalmente animais jovens a animais de meia idade, geralmente entre os 3 e os 4 anos (Peterson et al. 1996; Adler et al. 2007; Mooney 2007; Galac et al. 2010; Seth et al. 2011; Hauck et al. 2020). Há algumas raças que apresentam um maior risco para desenvolver HA, enquanto outras aparentam ter uma menor predisposição para tal (Tabela 1) (Scott-Moncrieff 2015).

**Tabela 1 - Raças e a sua predisposição para o desenvolvimento de Hipoadrenocorticismo**

Maior predisposição	Menor predisposição
Airedale Terrier	
Basset Hound	
Bearded Collie	
Cão de Água Português	Boxer
CMP	Chihuahua
Cairn Terrier	Dálmata
Caniche gigante	Golden retriever
Cocker Spaniel	Lhasa Apso
Dogue Alemão	Pitbull
German Shortair	Spitz anão
Leonberg	Schnauzer
NSDTR	Shetland Sheepdog
Rottweiler	Shih Tzu
São Bernardo	Yorkshire Terrier
SCWT	
Springer Spaniel	
WHWT	

Adaptado de: Decôme and Biais (2017); Hanson et al. (2016); Galac et al. (2010); Peterson et al. (1996); Scott-Moncrieff (2015); Thompson et al. (2007).

CMP – Cão de Montanha dos Pirinéus; NSDTR-Nova Scotia Duck Tolling Retriever; SCWT-Soft Coated Wheaten Terrier; WHWT-West Highland White Terrier

O Cão de Água Português, o Caniche Gigante, o Bearded Collie e o Nova Scotia Duck Tolling Retriever, para além de pertencerem ao grupo de raças com maior predisposição para o desenvolvimento de HA, já foram alvo de mais estudos e já é conhecido que nestes o HA é hereditário. Nestas 4 raças não há evidência de predisposição de género no desenvolvimento de HA (Peterson et al. 1996; Oberbauer et al. 2002; Famula et al. 2003; Oberbauer et al. 2006; Adler et al. 2007; Hughes et al. 2007; Mooney 2007; Thompson et al. 2007).

## **4.2. Sinais clínicos**

Como referido anteriormente, a principal causa apontada para a ocorrência de hipoadrenocorticismo nos cães é a destruição autoimune das glândulas adrenais, sendo esse um processo gradual. Como também foi previamente mencionado, os animais afetados com HA podem apresentar défice de glucocorticóides, combinado ou não com deficiência em mineralocorticóides. Assim sendo, as manifestações do hipoadrenocorticismo podem ser bastante distintas, sendo que os sinais clínicos apresentados tanto podem ser insidiosos e mais prolongados no tempo, como apresentar um carácter mais agudo (Mooney 2007; Galac et al. 2010). As alterações do exame físico destes animais são também muitas vezes vagas



e pouco específicas (Scott-Moncrieff 2015). Os sinais clínicos mais comuns e as alterações do exame físico encontram-se descritos na Tabela 2.

**Tabela 2- Sinais clínicos apresentados, com respetiva frequência, e alterações detetadas no exame físico de animais com hipoadrenocorticismo**

Sinais clínicos (frequência de apresentação) <sup>(1)</sup>	Alterações do exame físico
	Baixa condição corporal
Letargia (93,8%)	Mucosas pálidas
Perda apetite/Anorexia (91,6%)	TRC alterado
Vômito (76,4%)	Desidratação
	Bradycardia
Perda de Peso (48%)	Desconforto abdominal
Diarreia (41,3%)	Pulso Fraco
Tremores (27,1%)	Hipotermia
	Letargia
Poliúria/Polidipsia (24%)	Fraqueza
	Colapso

Adaptado de: Peterson et al. 1996; Scott-Moncrieff 2015; Hess 2017; Van Lanen and Sande 2014.

<sup>(1)</sup> Estudo com 225 animais; TRC= Tempo de Repleção Capilar

Os animais que apresentam apenas défice de glucocorticóides tendem a apresentar sinais clínicos que se desenvolvem mais paulatinamente, demonstrando episódios vagos de letargia, tremores musculares, fraqueza, perda de peso, anorexia, diarreia e vômito. Menos frequentemente também podem apresentar desconforto abdominal, poliúria (PU) e polidipsia (PD) (Mooney 2007; Scott-Moncrieff 2015; Jepson 2017). Estes animais raramente desenvolvem choque hipovolémico, só acontecendo caso ocorra hemorragia grave no trato gastrointestinal (Mooney 2007; Thompson et al. 2007). Quando há simultaneamente carência de mineralocorticóides os sinais clínicos são mais graves, sendo recorrente haver desidratação, bem como poliúria e polidipsia mais proeminentes (Mooney 2007; Scott-Moncrieff 2015). No entanto, num estudo comparativo entre animais com HA clássico e aqueles cujo HA se manifesta sem as alterações eletrolíticas características, verificou-se que não havia diferença estatisticamente relevante entre a poliúria e polidipsia apresentadas pelos dois grupos. Neste estudo verificaram que a ocorrência de vômito era mais comum nos animais com défice de glucocorticóides e mineralocorticóides (Thompson et al. 2007). Há alguns animais que apresentam manifestações clínicas menos comuns (Mooney 2007; Behrend 2015), tais como megaesófago (Bartges and Nielson 1992; Whitley 1995; Lifton et al.

1996; Peterson et al. 1996) , câibras musculares episódicas (Saito et al. 2002), hemorragias gastrointestinais (Medinger et al. 1993; Peterson et al. 1996) e convulsões por hipoglicémia (Syme and Scott-Moncrieff 1998).

O desenvolvimento de vômito, diarreia, desconforto abdominal, anorexia e perda de peso poderá ocorrer dado que uma das ações fisiológicas dos glucocorticóides passa pela manutenção da mucosa gástrica (Hess 2017). De acordo com os resultados obtidos por Peterson et al. (1996) 34 dos 225 animais em estudo (15,1%) desenvolveram melena e 6 desses 34 animais também apresentavam hematemese. No entanto, Seth et al. (2011) observaram que 11% dos animais com HA e 26% dos animais sem HA apresentaram melena, acompanhada ou não por hematemese, e concluíram que este acontecimento é mais comum nos animais sem HA.

A letargia, fraqueza e tremores musculares, por vezes evidenciados nos animais com HA, poderão ser justificados pela ocorrência de hipoglicémia. Adicionalmente, a presença de alterações eletrolíticas suficientemente graves poderá contribuir para o desenvolvimento de letargia e fraqueza (Fred and Brewer 2017; Hess 2017).

Para que haja reabsorção tubular de água é necessária a presença do gradiente osmótico existente entre o filtrado tubular e o interstício medular. Tendo em conta que nos animais com défice de mineralocorticóides há frequentemente hiponatrémia, haverá perda deste gradiente, o que promove o aparecimento de poliúria dada a incapacidade de reabsorver água, desenvolvendo-se polidipsia compensatória. Para além disso, o sódio eliminado pela urina leva ao desenvolvimento de diurese osmótica. A existência de hipercalcémia é outro mecanismo que pode também contribuir para a ocorrência da poliúria. (Hess 2017; Jepson 2017). Por vezes, o estado geral dos animais agrava-se significativamente e alguns acabam por desenvolver choque hipovolémico e colapso, principalmente naqueles que apresentam défice de mineralocorticóides, uma vez mais devido à não retenção renal de sódio com consequente hipovolémia, o que conduz a hipoperfusão tissular (Mooney 2007; Thompson et al. 2007; Scott-Moncrieff 2015; Rieser 2017).

Num estudo comparativo que envolveu 53 animais com HA e 110 animais sem HA, Seth et al. (2011) concluíram que a Pressão Arterial Sistólica (PAS) era mais baixa nos animais com HA. A PAS média dos animais com HA era 90mmHg, variando entre 40mmHg e 150mmHg, enquanto que nos animais sem HA a PAS média era de 140mmHg, variando entre 50mmHg e 210mmHg. A presença de bradicardia nos animais com HA é associada à hipercaliémia (Hess 2017).

Não há sinais clínicos patognomónicos de HA. No entanto, o facto destes aumentarem e diminuírem de intensidade, agravarem em episódios de stress, e responderem positivamente a tratamentos de suporte, aumentam o grau de suspeita de HA (Mooney 2007; Scott-Moncrieff 2015).

### **4.3. Alterações analíticas**

As alterações do hemograma dos animais com HA incluem anemia, eosinofilia, neutrofilia e linfocitose; contudo, estas só se verificam em 10-30% dos casos (Scott-Moncrieff 2015). A alteração mais frequente do leucograma destes cães é a ausência de um leucograma de stress (neutrofilia, monocitose, eosinopenia e linfopénia), o que seria expectável dada a presença de uma doença sistémica; porém essas alterações são provocadas pelo aumento da libertação de cortisol pelas glândulas adrenais, o que está comprometido nos animais com HA (Van Lanen and Sande 2014; Schmidt 2015; Scott-Moncrieff 2015). De acordo com os resultados obtidos por Seth et al. (2011), apesar da maioria dos animais em estudo (com ou sem HA) apresentar contagens de linfócitos dentro do intervalo de referência, aqueles que apresentavam HA exibiram contagens comparativamente mais elevadas. Esta foi a alteração leucocitária mais útil na diferenciação entre estes dois grupos de animais, sendo sugerido que esta seja a variável mais indicativa do défice de glucocorticóides. No mesmo estudo, verificaram que as contagens de eosinófilos foram significativamente superiores nos animais com HA, mas este parâmetro não foi identificado como um bom critério discriminatório. A anemia geralmente é não regenerativa, normocítica, normocrómica e o hematócrito destes animais tende a variar entre 20% e 35%. A anemia poderá ocorrer secundariamente ao desenvolvimento de hemorragia gastrointestinal e/ou como consequência da doença crónica, mas também pela diminuição da produção de eritrócitos por parte da medula óssea, dado o défice de glucocorticóides (Mooney 2007; Scott-Moncrieff 2015). Num estudo onde aproximadamente 25% dos animais apresentaram anemia (ligeira a grave), aqueles com evidência de hemorragia gastrointestinal manifestaram anemias mais graves, sendo o valor desses hematócritos inferior a 20% (Peterson et al. 1996). Comparando os animais que apresentam apenas escassez de glucocorticóides com aqueles que têm simultaneamente défice de mineralocorticóides, o desenvolvimento de anemia aparenta ser mais comum no primeiro grupo (Thompson et al. 2007).

As alterações eletrolíticas características de HA são hiponatrémia e hipercaliémia; no entanto, como referido anteriormente, até 30% dos animais com HA primário não as apresentam. São promovidas pelo défice de aldosterona e, assim sendo, não será expectável que os animais com HA secundário as manifestem, apesar de poder existir hiponatrémia ligeira associada à carência de glucocorticóides. Esta informação corrobora com os resultados obtidos por Peterson et al. (1996), em que nenhum dos 5 animais com HA secundário desenvolveu hipercaliémia, apesar de 2 terem desenvolvido hiponatrémia (Peterson et al. 1996; Scott-Moncrieff 2015). Como a aldosterona também promove a reabsorção de cloro e excreção de  $H^+$ , os animais com défice de mineralocorticóides poderão ainda apresentar hipoclorémia e acidose metabólica (Scott-Moncrieff 2015). Para além da não excreção renal

de H<sup>+</sup>, a hipotensão com consequente hipoperfusão tissular e acidose láctica também contribuem para o desenvolvimento da acidose metabólica (Van Lanen and Sande 2014; Scott-Moncrieff 2015).

O rácio Na:K é utilizado no diagnóstico de HA e o seu valor normal varia entre 27 e 40. Como os animais com HA geralmente manifestam hiponatrémia e hipercaliémia, o valor deste rácio acaba por ser inferior ao do intervalo de referência. Contudo, existem diversas outras doenças para além desta que podem causar diminuição deste rácio. Foi realizado um estudo com 162 animais que apresentavam rácio Na:K inferior a 27 e verificou-se que há várias doenças que podem ser associadas à diminuição do rácio. Contudo depois de agruparem os animais por categorias de doença, verificou-se que os valores baixos do rácio Na:K estavam mais associados a alterações endócrinas e que, dentro dessas, quanto mais baixo o valor do rácio mais provável seria haver HA (Nielsen et al. 2008). Adler et al. (2007) desenvolveram um estudo com o objetivo de estabelecer os valores de sensibilidade e de especificidade deste rácio como ferramenta de diagnóstico de HA; os resultados obtidos encontram-se na Tabela 3. Nesse estudo concluíram que o HA não deve ser excluído da lista de diagnósticos diferenciais daqueles animais cujo rácio Na:K seja superior a 27 (Adler et al. 2007).

**Tabela 3 - Sensibilidade e especificidade do rácio Na:K como ferramenta de diagnóstico de Hipoadrenocorticismo em cães (estudo com 76 com Hipoadrenocorticismo e grupo de controlo com 200 animais)**

<b>Rácio Na:K</b>	<b>Sensibilidade (%) (IC 95%)</b>	<b>Especificidade (%) (IC 95%)</b>
<32	100 (95-100)	62 (54-68)
<30	100 (95-100)	84 (80-90)
<29	97 (91-100)	90 (86-95)
<28	93 (85-98)	96 (92-98)
<27	89 (80-95)	97 (93-99)
<24	79 (67-86)	100 (97-100)
<23	74 (61-82)	100 (97-100)
<15	8 (3-16)	100 (98-100)

Fonte: Adler et al. (2007)

IC – Intervalo de Confiança;

Tendo em conta que a maioria dos animais com HA apresenta défice de glucocorticóides, mas nem todos evidenciam carência em mineralocorticóides, a ausência de linfopénia (associada ao défice de glucocorticóides) é um indicador mais sensível de HA do que o rácio Na:K (relacionado com o défice de mineralocorticóides). Deste modo, combinar o rácio Na:K com a contagem de linfócitos funciona como um melhor teste de despiste de HA do que qualquer um dos dois testes isoladamente, uma vez que avalia simultaneamente o défice de glucocorticóides e de mineralocorticóides (Seth et al. 2011).

Para além destas alterações eletrolíticas, podem ainda ser detetadas hiperfosfatémia e hipercalcémia (Scott-Moncrieff 2015). O aumento da concentração plasmática de cálcio total ( $iCa^{2+}$ ) manifesta-se em cerca de 30% dos animais com HA (Peterson and Feinman 1982; Peterson et al. 1996; Van Lanen and Sande 2014). Quanto à concentração plasmática de cálcio ionizado ( $iCa^{2+}$ ), Adler et al. (2007) documentaram o aumento deste parâmetro em 18% dos casos. Aferiram também que a concentração plasmática de  $iCa^{2+}$  se relacionava inversamente com o pH venoso, sendo sugerido que a acidose poderá ter algum papel na ocorrência desta alteração analítica (Adler et al. 2007). O verdadeiro mecanismo que conduz ao desenvolvimento de hipercalcémia no HA não está totalmente esclarecido e poderá ser o resultado de múltiplos fatores. Para além da acidose referida anteriormente, são apontados outras possíveis causas como hemoconcentração, diminuição da taxa de filtração glomerular, aumento da absorção intestinal de cálcio e diminuição da excreção de cálcio na urina (Scott-Moncrieff 2015). Num estudo desenvolvido por Gow et al. (2009), concluíram que a hipercalcémia verificada nos animais com HA não poderá ser justificada pelo aumento da paratormona (PTH), da paratormona-*related protein* (PTH<sub>RP</sub>) nem da 1,25(OH)<sub>2</sub>D (metabolito ativo da vitamina D) uma vez que estas se encontravam dentro dos respetivos intervalos de referência na maioria dos animais em estudo (Gow et al. 2009). Apesar de ser menos comum, está documentada a ocorrência de hipocalcémia em cerca de 9% dos animais com HA, sendo esta geralmente justificada pela presença concomitante de hipoalbuminémia (Scott-Moncrieff 2015). A última alteração eletrolítica descrita é o aumento da concentração plasmática de magnésio ionizado (Adler et al. 2007).

A hipoglicémia é uma das alterações analíticas que se pode desenvolver no HA, sendo que até cerca de 30% dos animais afetados a manifestam. Esta pode ser justificada pelo papel que os glucocorticóides desempenham ao nível do metabolismo lipídico e dos carboidratos e, adicionalmente, pela anorexia muitas vezes presente nos animais com HA (Peterson et al. 1996; Scott-Moncrieff 2015; Hess 2017).

Cerca de 30% dos animais com HA apresentam aumento da concentração plasmática das enzimas hepáticas, acontecimento este atribuído à má perfusão com consequentes danos isquémicos nos hepatócitos. Outra hipótese passa por uma eventual coexistência de uma hepatite imunomediada (Peterson et al. 1996; Scott-Moncrieff 2015; Hess 2017). Segundo os resultados obtidos por Peterson et al. (1996), 20-30% dos animais apresentaram aumento da concentração plasmática da Fosfatase Alcalina (FAS), bem como hiperbilirrubinémia. O autor sugere que estas alterações poderão resultar de colestase.

A presença de hipoalbuminémia e hipocolesterolémia não é comum no HA; contudo, num estudo desenvolvido com o objetivo de determinar a prevalência de hipoalbuminémia nos animais com HA verificou-se que esta alteração se manifestou em 38,6% dos casos (Langlais-Burgess et al. 1995; Hess 2017). O mecanismo por detrás do desenvolvimento de

hipoalbuminémia é desconhecido; no entanto, especula-se que esta poderá estar relacionada com anorexia, hemorragia do trato gastrointestinal, enteropatia com perda de proteína ou com a diminuição da síntese de albumina por hepatopatia (Scott-Moncrieff 2015). Segundo Lifton et al. (1996, p. 2076), citado por Scott-Moncrieff (2015, p. 498), a hipocolesterolémia poderá resultar da diminuição da absorção de gordura ou de uma hepatopatia concomitante (Scott-Moncrieff 2015). Thompson et al. (2007) observaram que a hipocolesterolémia é mais frequente nos casos de HA atípico e que a hipoalbuminémia foi significativamente mais baixa no mesmo grupo de animais.

A detecção de azotémia é comum devido à hipovolémia, hipotensão e diminuição da perfusão renal (Scott-Moncrieff 2015). Contudo, nos cães com HA é mais provável que a concentração plasmática de ureia esteja aumentada do que a concentração plasmática de creatinina, sendo também possível que estes aumentem em proporções diferentes, o que poderá ser justificado pela presença de hemorragia gastrointestinal que fornece substrato para a produção de ureia no fígado. Num estudo com 225 animais com HA, mais de 80% desenvolveram azotémia, dos quais 88,4% tinham aumento da concentração plasmática de ureia e 65,6% aumento da concentração plasmática de creatinina (Peterson et al. 1996; Scott-Moncrieff 2015). Nos animais com HA a azotémia tende a ser pré-renal, uma vez que nestes há diminuição da perfusão renal com consequente diminuição da taxa de filtração glomerular e, deste modo, seria esperada uma DU superior a 1030. No entanto, tendo em conta que nestes animais há perda da hiperosmolaridade medular devido ao défice de aldosterona, mesmo existindo diminuição da taxa de filtração glomerular os animais não tem capacidade de reabsorver água e a DU é inferior ao valor esperado, variando entre 1008 e 1020 em 60% dos casos. Tendo em conta estas informações, o HA deverá ser priorizado na lista de diagnósticos diferenciais de animais desidratados que apresentem azotémia e isostenúria (Scott-Moncrieff 2015).

#### **4.4. Electrocardiograma e alterações imagiológicas**

##### **4.4.1. Electrocardiograma**

A hipercaliémia poderá ser incompatível com a vida porque pode promover alterações da condutividade cardíaca que podem levar a bradicardia, fibrilhação ventricular ou paragem ventricular, por vezes culminando em paragem cardíaca (Scott-Moncrieff 2015). A hipercaliémia promove alterações com manifestação no eletrocardiograma, sendo que estas se encontram representadas na Tabela 4. Para além dessas, há ainda referência à diminuição da amplitude da onda R (Peterson et al. 1996; Van Lanen and Sande 2014; Scott-Moncrieff 2015). Fatores como hiponatrémia e acidose agravam os efeitos da hipercaliémia, ao passo

que, por exemplo, a hipercalcémia contraria as alterações membranares provocadas pela hipercalemiemia e diminui os efeitos cardíacos da mesma (Scott-Moncrieff 2015).

**Tabela 4- Alterações detetadas no eletrocardiograma em relação à concentração plasmática de potássio**

Concentração plasmática de potássio	Alterações no electrocardiograma
6,0 a 7,0 mEq/L	Encurtamento intervalo QT Aumento da amplitude da onda T
7,0 a 7,5 mEq/L	Prolongamento intervalo PR Alargamento complexo QRS
7,5 a 8,0 mEq/L	Diminuição da amplitude, alargamento e eventual desaparecimento da onda P
10 a 11 mEq/L	Padrão “sine-wave” quando o complexo QRS alargado se funde com a onda T. Segue-se a fibrilhação ventricular ou paragem cardíaca.

Fonte: Scott-Moncrieff 2015.

#### 4.4.2. Radiografia

Devido à hipovolémia muitas vezes presente nos animais com HA, a maioria acaba por apresentar pelo menos uma das seguintes alterações radiográficas: microcardia, diminuição do calibre da artéria pulmonar do lobo cranial, diminuição do calibre da veia cava caudal e microhepatia. Segundo os resultados obtidos por Melian et al. (1999), houve evidência de cada uma das alterações anteriormente mencionadas em 33-50% dos 22 animais em estudo. Peterson et al. (1996) referem que 32,3% dos 130 animais que tinham sido submetidos a radiografia torácica apresentaram sinais radiográficos de hipoperfusão pulmonar e 28,5% dos mesmos demonstrava microcardia (Peterson et al. 1996; Melián et al. 1999; Scott-Moncrieff 2015). Como referido anteriormente, alguns animais com HA poderão apresentar evidências radiográficas de megaesófago (Scott-Moncrieff 2015).

#### 4.4.3. Ecografia abdominal

A avaliação ecográfica dos animais com HA tende a evidenciar glândulas adrenais de dimensão inferior ao normal (Hoerauf and Reusch 1999). Existe de facto uma redução estatisticamente significativa do comprimento e da espessura das glândulas adrenais dos animais afetados por HA, quando comparadas com as de animais sem HA (Hoerauf and Reusch 1999; Wenger et al. 2010). A determinação da espessura destas glândulas aparenta ser mais indicativa do tamanho das adrenais do que a medição do seu comprimento (Hoerauf and Reusch 1999). A espessura da adrenal esquerda parece ser o parâmetro ecográfico mais útil para apoiar a suspeita clínica de HA, utilizando como critério uma medição inferior a 3,2mm (Wenger et al. 2010). Num estudo onde avaliaram ecograficamente 30 animais com HA, 10 com doença que mimetiza HA e 14 animais saudáveis, Wenger et al. (2010) verificaram que a espessura máxima da adrenal esquerda do grupo de animais com HA foi inferior à espessura

mínima verificada no grupo dos animais saudáveis. Relativamente aos animais com HA e aqueles com doença a mimetizar HA, foram detetadas poucas sobreposições de valores entre estes dois grupos. Num outro estudo que envolveu 6 animais com HA foi possível visualizar ambas as adrenais em 4 animais, sendo que nos outros dois apenas conseguiram visualizar a glândula adrenal esquerda (Hoerauf and Reusch 1999).

## 5. Análises Hormonais

Os órgãos endócrinos podem ser avaliados laboratorialmente através da medição da concentração basal de hormonas ou através de exames dinâmicos. Os testes dinâmicos podem suprimir ou estimular a produção hormonal de um determinado órgão endócrino, sendo estes últimos aplicados quando a suspeita clínica reside na diminuição da função de uma determinada glândula (Javadi et al. 2006).

### 5.1. Cortisol basal

O doseamento do cortisol basal é apontado como um bom teste para excluir o diagnóstico de HA (Scott-Moncrieff 2015). Foram desenvolvidos estudos com o objetivo de determinar a sensibilidade e a especificidade desta ferramenta de diagnóstico, cujos resultados se encontram descritos na Tabela 5 (Lennon et al. 2007; Bovens et al. 2014).

**Tabela 5- Sensibilidade e especificidade do doseamento do cortisol basal no diagnóstico de Hipoadrenocorticismo para diferentes valores limite: 1µg/dL e 2µg/dL**

	≤1µg/dL		≤2µg/dL	
	Sensibilidade	Especificidade	Sensibilidade	Especificidade
Lennon et al. (2004) <sup>(a)</sup>	100%	98,2%	100%	78,2%
Bovens et al. (2014) <sup>(b)</sup>	85,7%	91,8%	100%	63,3%

Fonte: Bovens et al. (2014); Lennon et al. (2004).

<sup>(a)</sup> Animais em estudo: 13 cães com hipoadrenocorticismo e 110 cães no grupo de controlo.

<sup>(b)</sup> Animais em estudo: 14 cães com hipoadrenocorticismo e 450 cães no grupo de controlo.

De acordo com os resultados obtidos por Bovens et al. (2014), a sensibilidade obtida para valores da concentração plasmática de cortisol ≤1µg/dL foi de apenas 85,7%. Assim sendo, estes sugerem que para excluir o HA da lista de diagnósticos diferenciais se utilize o *cut off* de 2µg/dL como valor de referência no doseamento do cortisol basal. Contudo, considerando que existem animais sem alterações no eixo adrenal que apresentam baixa concentração plasmática de cortisol, a determinação deste parâmetro não deverá ser utilizado



com a finalidade de obter o diagnóstico definitivo de HA, sendo para tal necessário recorrer à realização do teste de estimulação com ACTH (Bovens et al. 2014; Scott-Moncrieff 2015).

## 5.2. Teste de estimulação com ACTH

O teste de estimulação com a ACTH (TEACTH) permite realizar o diagnóstico definitivo de HA. Este consiste na medição da concentração plasmática de cortisol antes da administração de ACTH (pré-ACTH) e após essa mesma administração (pós-ACTH) (Van Lanen and Sande 2014; Scott-Moncrieff 2015). O diagnóstico é estabelecido quando se obtém uma concentração plasmática de cortisol pré e pós-ACTH  $<2,0\mu\text{g/dL}$ , num animal que não tenha recebido tratamento com glucocorticóides recentemente. Contudo, este teste não permite realizar a diferenciação entre HA primário e secundário (Feldman and Nelson 2004; Church 2012; Scott-Moncrieff 2015).

A realização do TEACTH requer a utilização de um análogo sintético da ACTH, geralmente conhecido por tetracosactido ou cosinotropina. Estes são polipéptidos constituídos pelos primeiros 24 aminoácidos da ACTH natural (Sieber-Ruckstuhl et al. 2015). A dose de ACTH recomendada para a realização do TEACTH era de  $250\mu\text{g/cão}$ , intramuscular (IM) ou intravenoso (IV), entretanto Lathan et al. (2008) concluíram que a dose de  $5\mu\text{g/Kg}$  era apropriada para obter o diagnóstico de HA em cães (Feldman and Nelson 2004; Lathan et al. 2008). Num outro estudo publicado em 2018, observou-se que utilizar a dose de  $1\mu\text{g/Kg}$  de cosinotropina é equivalente à de  $5\mu\text{g/Kg}$  para o diagnóstico de HA. Contudo, a utilização desta dose só foi avaliada quando administrada via IV (Botsford et al. 2018).

É recomendado que a segunda colheita de sangue do TEACTH seja realizada 1 hora após a administração da ACTH sintética (Scott-Moncrieff 2015). Sieber-Ruckstuhl et al. (2015) desenvolveram um estudo com 22 cães saudáveis, 10 com HA e 15 com hiperadrenocorticismismo com o objetivo de determinar o momento em que ocorre o pico da concentração plasmática de cortisol após a administração de tetracosactido *depot* (formulação comercial disponível em Portugal). Verificaram que o pico da concentração plasmática de cortisol era atingido 4 horas após a administração da ACTH, mas observaram que os valores da concentração plasmática de cortisol obtidos 1 hora após a administração da ACTH sintética permitiram excluir ou diagnosticar HA nos animais em estudo. Deste modo, concluíram que para o diagnóstico de HA, utilizando  $5\mu\text{g/Kg}$  de tetracosactido *depot*, a segunda colheita de sangue poderá ser realizada 1 hora após a administração da ACTH (Sieber-Ruckstuhl et al. 2015).

Caso o animal necessite de tratamento com corticosteróides antes da realização do TEACTH, só lhe deverá ser administrado dexametasona (apenas uma vez), visto que esta não interfere com os métodos de determinação da concentração plasmática de cortisol (Scott-Moncrieff 2015). Caso o animal esteja a receber tratamento com glucocorticóides há algum

tempo, o plano terapêutico terá de ser adaptado de modo a que os resultados obtidos com o TEACTH sejam fidedignos (Van Lanen and Sande 2014). Na maioria dos casos, o TEACTH permite fazer a distinção entre animais com HA e aqueles que não apresentam alteração da reserva adrenal, todavia poderão ser obtidos valores pós-ACTH entre 2 e 8µg/dL, indicando uma resposta inadequada ao TEACTH. Quando tal acontecimento se sucede e não se consegue determinar a causa, o TEACTH deverá ser repetido dentro de 1 a 4 semanas para determinar se estará em curso uma destruição adrenal progressiva ou se ocorreu algum problema aquando da realização do primeiro teste (Scott-Moncrieff 2015).

### **5.3. Doseamento ACTH endógena**

O doseamento da ACTH endógena é um dos exames laboratoriais que permite fazer a diferenciação entre o HA primário e secundário. É recomendada a realização deste teste naqueles animais cujo HA já foi confirmado pelo teste de estimulação com ACTH e que não apresentam alterações eletrolíticas, de modo a que se possa fazer a distinção entre HA primário atípico e HA secundário (Van Lanen and Sande 2014; Scott-Moncrieff 2015). É importante fazer esta distinção, porque os animais com HA primário atípico poderão vir a desenvolver alterações eletrolíticas ao fim de algum tempo, sendo nesses casos necessário manter uma vigilância periódica do ionograma para que se inicie a suplementação com mineralocorticóides atempadamente. Já no caso do HA secundário, não é expectável que se desenvolvam alterações eletrolíticas, não requerendo suplementação mineralocorticóide (Scott-Moncrieff 2015). Nos animais com HA primário, a concentração plasmática de ACTH endógena encontra-se acima do intervalo de referência, uma vez que nestes animais não há o efeito de retroalimentação negativa exercido por parte dos glucocorticóides. Nos animais com HA secundário, a ACTH endógena encontra-se dentro ou abaixo dos valores do intervalo de referência, visto que nesses casos o HA se desenvolve secundariamente a uma alteração pituitária. Para a correta interpretação dos resultados do doseamento da ACTH endógena é importante que a recolha de sangue seja feita antes da administração de glucocorticóides (Peterson et al. 1996; Van Lanen and Sande 2014; Scott-Moncrieff 2015). Segundo Thompson et al. (2007), 11 dos animais em estudo não apresentavam hiponatrémia e/ou hipercaliémia e em 9 desses animais foi doseada a ACTH endógena. Tendo em conta os resultados obtidos, 1 apresentava HA secundário e os outros 8 animais foram classificados como tendo HA primário, sendo que nenhum deles chegou a manifestar evidência de défice de mineralocorticóides. Dos 11 animais em causa apenas 1 revelou posteriormente carência de mineralocorticóides e este não tinha sido submetido à realização do doseamento de ACTH endógena (Thompson et al. 2007). A ACTH degrada-se rapidamente à temperatura ambiente; para uma correta avaliação a amostra de sangue deverá ser mantida a baixas temperaturas depois da colheita, incluindo durante o seu envio para laboratório. Para além disso, a amostra

de sangue não deverá ser colhida para um tubo de vidro uma vez que a ACTH adere a este material (Lathan et al. 2014; Scott-Moncrieff 2015).

#### **5.4. Rácio cortisol/ACTH**

A utilização do rácio cortisol/ACTH (RCA) permite confirmar ou excluir o diagnóstico de HA primário (Javadi et al. 2006; Lathan et al. 2014; Boretti et al. 2015). Javadi et al. (2006) constituíram um grupo de estudo com 22 casos de HA e 60 animais saudáveis onde avaliaram separadamente os resultados da medição do cortisol basal e da ACTH endógena entre os dois grupos, bem como os RCAs resultantes. Verificaram que as concentrações plasmáticas de cortisol e de ACTH eram estatisticamente diferentes, mas havia uma ligeira sobreposição de valores entre os dois grupos. Avaliando o RCA, deixou de haver essa sobreposição (Javadi et al. 2006). Foi desenvolvido um estudo por Boretti et al. (2015) que envolveu 30 animais saudáveis, 22 animais com HA e 79 com suspeita clínica de HA, eliminada posteriormente por um teste de estimulação com ACTH incompatível. Os animais com HA apresentaram RCAs significativamente mais baixos do que os outros dois grupos. No entanto, ocorreu alguma sobreposição de valores entre os 3 grupos de animais. Valores de RCA  $>0,01$  apresentam uma sensibilidade de 100% e especificidade de 99% na exclusão do HA como diagnóstico. Dos 22 animais com HA apenas um apresentava HA secundário e o seu valor do RCA foi superior ao dos restantes animais do grupo; ainda assim foi inferior ao dos resultados dos outros 2 grupos de animais. A utilização do RCA como método de diagnóstico de HA secundário necessita ainda de ser avaliada (Boretti et al. 2015). Uma vantagem deste teste é que requer apenas uma colheita de sangue, no entanto a principal desvantagem prende-se com as particularidades da colheita do sangue e do seu envio para o laboratório tendo em vista o correto doseamento da ACTH endógena (Scott-Moncrieff 2015).

#### **5.5. Concentração plasmática de aldosterona e rácio aldosterona: renina**

A determinação da concentração plasmática de aldosterona (CPA) deveria permitir a diferenciação entre HA primário e secundário; no HA primário, dado que existe destruição das glândulas adrenais, na maioria dos casos deveria haver baixa CPA, enquanto que no HA secundário esta deveria estar normal. (Scott-Moncrieff 2015) No entanto, Feldman e Nelson (2004) verificaram que 10 dos 14 animais com HA secundário apresentaram baixas CPAs e Baumstark et al. (2014) concluíram que esta concentração aparenta estar comprometida nos animais com HA independentemente da concentração plasmática de sódio e potássio.

Javadi et al. (2006) sugeriram que a o rácio aldosterona: renina permite o diagnóstico de HA primário, uma vez que nestes casos quando a aldosterona estiver baixa é expectável

que a renina esteja aumentada. Os resultados do estudo de facto revelam que a análise do rácio aldosterona: renina permite diferenciar melhor os animais saudáveis daqueles com HA primário, quando comparado com a avaliação isolada destes dois parâmetros. No entanto, não foi avaliada a capacidade deste rácio na diferenciação entre HA primário e secundário.

### **III. Apresentação clínica do Hipoadrenocorticismismo canino: Estudo retrospectivo**

#### **1. Introdução**

O hipoadrenocorticismismo é uma endocrinopatia pouco comum que resulta da insuficiente produção de glucocorticóides e mineralocorticóides por parte das glândulas adrenais. Estas hormonas atuam a diferentes níveis no organismo, como tal as manifestações clínicas associadas ao seu défice podem ser bastante distintas. Estas tanto podem coincidir com um problema insidioso, associado a sinais clínicos vagos, como também a uma situação aguda que poderá pôr em risco a vida do animal. Para além disso, os achados do exame físico e as alterações passíveis de serem detetadas nas análises laboratoriais de rotina são, geralmente, pouco específicas.

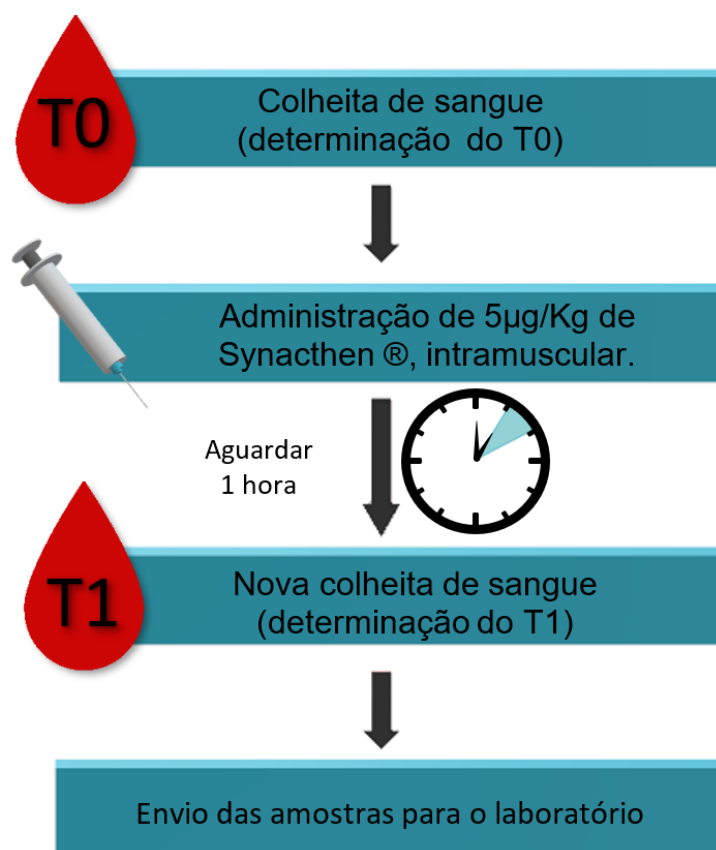
A variabilidade clínica associada a esta doença dificulta o seu diagnóstico. Por conseguinte, foi desenvolvido um estudo retrospectivo com o objetivo de identificar as características mais preponderantes na apresentação clínica do hipoadrenocorticismismo em cães. A avaliação irá incidir sobre o período pré-tratamento, ou seja, antes do início da suplementação com glucocorticóides e mineralocorticóides.

#### **2. Material e métodos**

Com o objetivo de selecionar os animais a incluir no estudo foi analisado o registo clínico dos cães apresentados a consulta no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária (HEV-FMV) da Universidade de Lisboa, no período compreendido entre Março de 2010 e Julho de 2020. As histórias clínicas analisadas foram obtidas através do GuruVet®, o software de gestão hospitalar.

Para que os animais fossem incluídos no grupo de estudo tinha de existir no seu historial médico registo dos sinais que levaram à suspeita clínica de hipoadrenocorticismismo. Foi também necessário que os animais selecionados tivessem realizado um TEACTH, cujo resultado pré e pós administração da ACTH sintética fosse inferior a 2,0µg/dL. O procedimento para a realização do TEACTH, elaborado no HEV-FMV, encontra-se descrito na Figura 2. Foram utilizados 2 laboratórios para processarem as amostras de sangue implicadas no TEACTH, cujo método de determinação da concentração de cortisol era diferente, num era por quimioluminescência, no outro imunoenzimático. Foram excluídos da amostra em estudo aqueles animais que estavam a receber tratamento com glucocorticóides aquando da

realização do TEACTH, bem como aqueles que já tinham diagnóstico de HA realizado *a priori* noutra estabelecimento de atendimento Médico Veterinário. Os animais que realizaram o teste, mas cujos resultados não se encontravam registados na base de dados foram também excluídos. Da análise da história clínica dos animais atendidos no HEV-FMV foram identificados 47 cães com hipoadrenocorticismo, contudo alguns foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão considerados para o efeito, nomeadamente: 12 animais que já chegaram ao HEV-FMV com diagnóstico de HA estabelecido, 12 que não fizeram TEACTH ou não havia registo do resultado dos mesmos na base de dados, , 2 que estavam a receber tratamento com glucocorticóides orais há pelo menos 15 dias e outros 2 aos quais não foi possível aceder às suas histórias clínicas. Assim sendo, foram incluídos no estudo 19 cães.



**Figura 2- Esquema da realização do Teste de estimulação com ACTH, realizado no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária**

ACTH- Hormona adrenocorticotrófica;

T0- Doseamento da concentração plasmática de cortisol antes da administração de ACTH;

T1 - Doseamento da concentração plasmática de cortisol após a administração de ACTH;

Synacthen ® - ACTH sintética *depot*

Foram recolhidos dados relativos à caracterização fisiológica dos animais, sinais clínicos evidenciados, dados do exame físico, hemograma, bioquímicas, ionograma, urianálise, ecografia abdominal, eletrocardiografia, radiografia torácica bem como aos

resultados do TEACTH e à sobrevida destes cães. Procurou-se informação relativa à ocorrência de traumatismos cranianos na história de vida dos animais, bem como à presença concomitante de outras alterações endócrinas, doenças imunomediadas e neoplasias. Determinou-se ainda o tempo que decorreu deste a admissão dos animais no HEV-FMV até ao momento em que foi diagnosticado o HA, parâmetro este definido como Tempo para Diagnóstico (TD).

Após a seleção dos animais e a recolha da informação, os dados foram inseridos e analisados no Microsoft® Excel® 16.0. Nas variáveis qualitativas foram determinadas a frequência absoluta bem como as suas percentagens. As variáveis quantitativas foram analisadas com recurso a medidas de tendência central, nomeadamente mediana, percentil 25 e percentil 75, e foram identificados os valores mínimos e máximos de cada categoria. Na avaliação das alterações analíticas foi ainda calculada a percentagem de animais abaixo, dentro e acima dos respetivos intervalos de referência. Os gráficos foram elaborados no Microsoft® Excel® 16.0. Utilizou-se o IBM SPSS® *Statistics* 26 para avaliar a distribuição dos dados com recurso ao Teste Shapiro-Wilk e aplicar alguns testes estatísticos: com o Teste de Mann-Whitney avaliou-se a relação entre a idade do aparecimento dos sinais clínicos e o género dos animais, tal como entre a espessura da glândula adrenal esquerda e a existência de alterações eletrolíticas; através do Teste de Qui-quadrado de Pearson estudou-se a possível associação entre a presença de alterações eletrolíticas e o desenvolvimento de PU/PD, letargia/fraqueza e vômito, bem como entre a presença de hipoglicémia e o desenvolvimento de letargia/fraqueza e ainda a associação entre o género dos cães e a presença de hipoglicémia. Os valores de  $P < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos em todos os testes.

### **3. Resultados**

Os dados recolhidos relativos à medição da pressão arterial, aos resultados da urianálise (Urina tipo II), radiografia torácica, eletrocardiograma e doseamento da concentração sanguínea de cálcio não foram sujeitos a análise estatística, visto terem sido registados em apenas 3 a 5 dos animais em estudo. Contudo, alguma desta informação foi pontualmente utilizada na discussão dos casos.

#### **3.1 Caracterização da amostra populacional**

Na base de dados do HEV-FMV foram registados 39 079 cães entre Março 2010 e Julho de 2020, dos quais 19 foram incluídos no estudo. Deste modo, a prevalência de HA canino diagnosticado neste hospital, no período considerado, foi de 0,048%. A maioria destes animais não tinha raça definida (53%), dois outros animais pertenciam à raça Cão Serra da

Estrela (11%) e os restantes encontravam-se igualmente distribuídos por diferentes raças, como representado na Tabela 6.

**Tabela 6- Caracterização da raça dos animais em estudo**

Raças	% (frequência absoluta)
Sem raça definida	52,64% (10)
Cão Serra da Estrela	10,54% (2)
Cão de Água Português	5,26% (1)
Yorkshire Terrier	5,26% (1)
Spitz anão	5,26% (1)
Pinscher	5,26% (1)
Podengo	5,26% (1)
Cocker Spaniel Inglês	5,26% (1)
Boieiro de Flandres	5,26% (1)

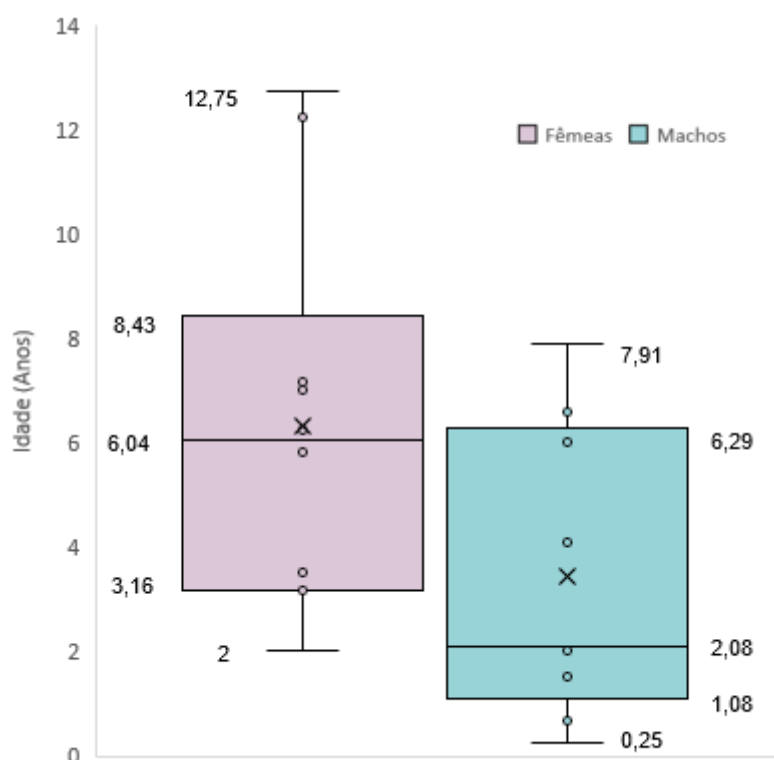
Foram identificadas 10 fêmeas (53%), das quais 3 eram inteiras (16%) e 7 eram castradas (37%), e 9 machos (47%), sendo 5 inteiros (26%) e 4 castrados (21%) (Tabela 7). A idade na qual surgiram as primeiras evidências clínicas de HA encontrou-se compreendida entre os 3 meses e os 12 anos, sendo que a maioria dos animais apresentou os primeiros sinais entre os 2 e os 6 anos de idade. O peso corporal apresentado variou entre 1,6Kg e 44Kg, sendo que a maioria dos animais tinha entre 7 e 24Kg.

**Tabela 7- Distribuição por género dos animais em estudo**

	Sexo	Frequência Absoluta	Percentagem
Fêmeas	Total	10	52,6%
	Inteiras	3	15,8%
	Castradas	7	36,8%
Machos	Total	9	47,4%
	Inteiros	5	26,3%
	Castrados	4	21,1%

Analisando a idade com que evidenciaram os primeiros sinais clínicos de HA com base no gênero dos animais, verificou-se que o aparecimento destes aparentou ser mais precoce no grupo dos machos do que no das fêmeas (Gráfico 2). Contudo não foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa ( $P=0,094$ ).

**Gráfico 2- Idade de início do aparecimento dos sinais clínicos na amostra populacional em estudo avaliada por gênero**



Os dados relativos aos TEACTH, cujos resultados foram utilizados como critério de inclusão no estudo, estão descritos na Tabela 8.

**Tabela 8- Resultados do teste de estimulação com a hormona adrenocorticotrófica (ACTH) dos animais em estudo**

	Concentração plasmática de cortisol		
	<1,0 µg/dL	1,0 – 2,0 µg/dL	>2,0 µg/dL
Pré estimulação com ACTH	<b>18 (94,7%)</b>	1 (5,3%)	0
Pós estimulação com ACTH	<b>19 (100%)</b>	0	0

A existência de uma endocrinopatia concomitante, nomeadamente Diabetes Mellitus, foi apenas identificada num animal.



Não foram diagnosticadas doenças autoimunes em nenhum dos animais em estudo e apenas foi identificada uma neoplasia no historial médico de um dos animais.

### **3.2. Sinais clínicos**

Os sinais clínicos apresentados pelos animais em estudo encontram-se descritos na Tabela 9. Como referido anteriormente, estes sinais foram identificados antes do início da suplementação com glucocorticóides e mineralocorticóides. A presença de hiporrexia/anorexia (95%) foi o sinal mais frequentemente identificado nos animais em estudo. Foram descritos episódios de vômito em 15 animais (79%), e de diarreia em 8 (42%), sendo que todos os animais com diarreia apresentavam vômito. Dos animais com vômito, 12 (86%) apresentavam episódios agudos (entre 1 e 8 dias), 1 (7%) tinha vômito crónico (episódios intermitentes) e o outro animal não tinha registo da duração destes episódios. Quanto aos animais com diarreia, 6 (75%) apresentavam diarreia aguda (até 14 dias), 1 (12,5%) diarreia crónica e no outro animal não havia referência à duração da mesma (Gallagher 2017; Willard 2017). A ocorrência de hematoquécia e/ou melena foi detetado em 4 animais (21%). O termo letargia foi utilizado para descrever situações de lentidão ou inatividade, enquanto que fraqueza se referiu à incapacidade do animal iniciar uma tarefa (Fred and Brewer 2017). A presença de um ou de ambos estes sinais foi relatada em 74% dos casos. O aparecimento de poliúria/polidipsia foi detetado em 4 animais (21%), contudo em 2 dos 19 animais em estudo foi descrita a diminuição da ingestão de água. O desenvolvimento de tremores musculares ocorreu em 3 animais (16%). Não foram descritos episódios convulsivos nos animais em estudo.

Os testes estatísticos aplicados revelaram que não existe uma diferença estatisticamente significativa entre a presença de alterações eletrolíticas e a ocorrência de PU/PD ( $P = 0,755$ ) ou vômito ( $P=0,755$ ), nem entre a ocorrência de hipoglicémia e letargia/fraqueza ( $P=0,687$ ). Todavia, foi identificada uma associação entre a presença de alterações eletrolíticas e o desenvolvimento de letargia/fraqueza ( $P=0,029$ ).

**Tabela 9- Frequência de apresentação e percentagem dos sinais clínicos**

Sinal clínico	Frequência de apresentação	Percentagem
Hiporrexia ou anorexia	18	94,74%
Vômito	15	78,95%
Letargia/Fraqueza	14	73,7%
Diarreia	8	42,11%
Poliúria e polidipsia	4	21,05 %
Hematoquézia e/ou Melena	4	21,05%
Tremores	3	15,79%
Convulsões	0	0%

### **3.3. Exame físico**

Os resultados dos exames físicos dos animais em estudo encontram-se representados na Tabela 10 e os valores de referência utilizados para os analisar encontram-se descritos na Tabela 11. No geral não foram detetadas alterações nos parâmetros avaliados na maioria dos cães, com exceção da medição da temperatura retal visto que a hipotermia foi a única alteração detetada em mais de 50% dos animais. A condição corporal foi apenas registada em 6 cães, tendo sido classificada como normal em 3 casos e baixa nos demais. A maioria dos animais apresentavam mucosas rosadas, TRC inferior a 2 segundos, estavam hidratados, sem anomalias na auscultação cardiopulmonar, frequências cardíacas e respiratórias dentro dos parâmetros de referência, não tinham evidência de desconforto abdominal à palpação e tinham o pulso femoral forte.

Dos animais em estudo, 3 apresentavam sinais compatíveis com choque no momento da admissão no HEV-FMV ou desenvolveram-no pouco tempo depois de serem internados.

**Tabela 10- Dados relativos ao exame físico dos animais em estudo**

Parâmetro		Frequência absoluta (percentagem)
<b>Mucosas</b> (n=17)	Pálidas	6 (35,3%)
	<b>Rosadas</b>	<b>10 (58,8%)</b>
	Hiperêmicas	1 (5,9%)
<b>Tempo de repleção capilar</b> (n=14)	<b>&lt; 2 segundos</b>	<b>10 (71,4%)</b>
	≥ 2 segundos	4 (28,6)
<b>Hidratação</b> (n=12)	<b>Normohidratados</b>	<b>7 (58,3%)</b>
	Desidratados	5 (41,7)
<b>Frequência cardíaca</b> (n=11)	<b>Normal</b>	<b>9 (81,8%)</b>
	Bradicárdia	2 (18,2%)
<b>Frequência respiratória</b> (n=9)	<b>Eupneicos</b>	<b>9 (100%)</b>
<b>Palpação abdominal</b> (n=16)	<b>Sem desconforto</b>	<b>10 (62,5%)</b>
	Desconfortável	6 (37,5%)
<b>Pulso femoral</b> (n=13)	<b>Normal</b>	<b>12 (92,3%)</b>
	Fraco	1 (7,7%)
<b>Temperatura retal</b> (n=14)	Normotérmicos	4 (28,6%)
	<b>Hipotérmicos</b>	<b>10 (71,4%)</b>

**Tabela 11- Intervalos de referência utilizados na avaliação do exame físico dos animais em estudo**

Parâmetros	Intervalos de referência
Tempo de Repleção Capilar	< 2 segundos
Frequência cardíaca	70 a 160 bpm
Frequência respiratória	12 a 40 mrp
Temperatura retal	38,5°C a 39,5°C

Adaptado de: Defarges (2015)

### **3.4. Alterações analíticas**

A análise estatística descritiva dos parâmetros laboratoriais avaliados nos animais em estudo encontra-se representada nas Tabelas 12, 13 e 14. As análises não foram todas processadas pelo mesmo laboratório, deste modo os valores de referência utilizados para cada parâmetro correspondem àqueles fornecidos pelos respectivos laboratórios.

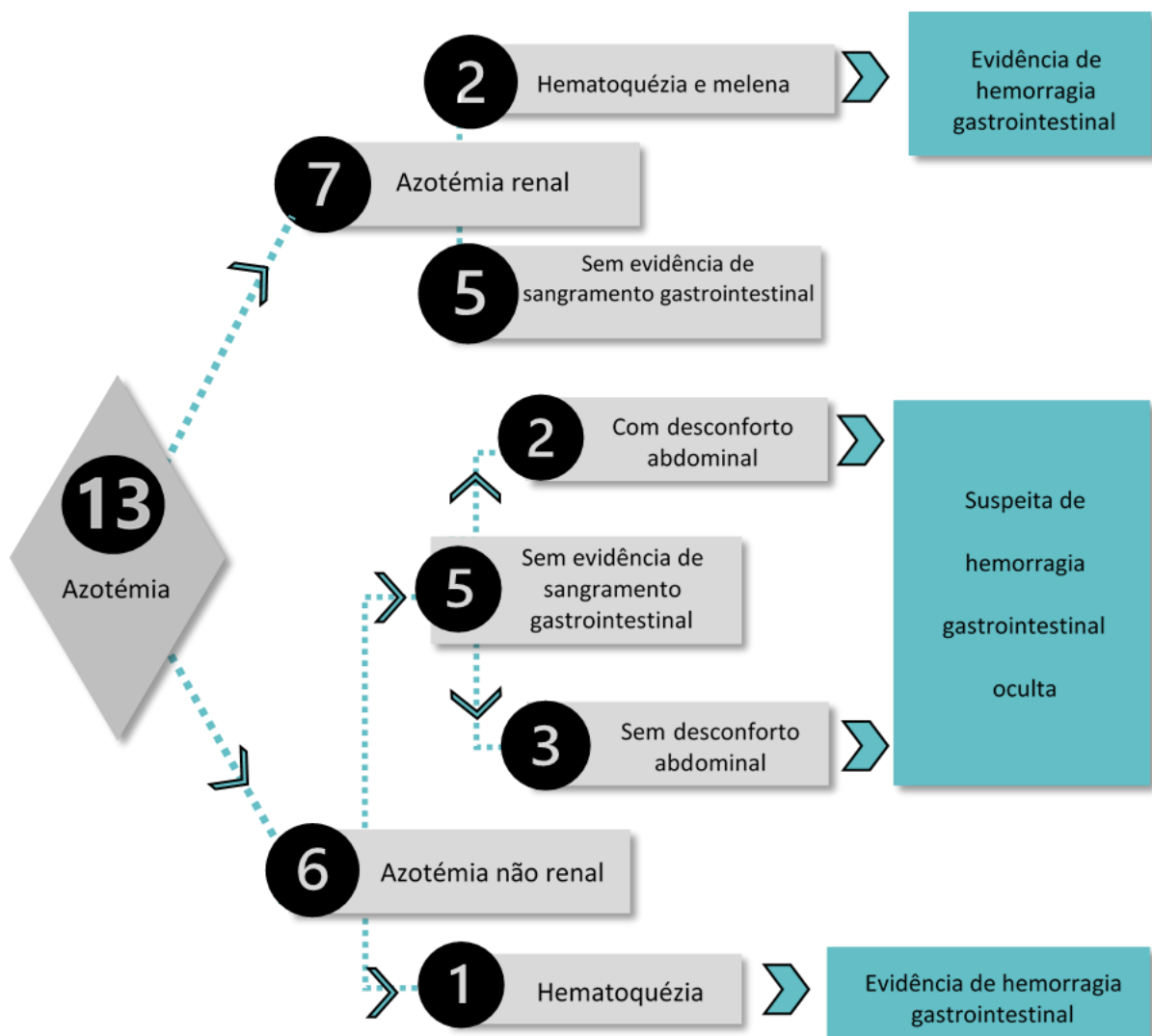
Os parâmetros constituintes do hemograma foram considerados normais na maioria dos cães. Apesar de 66,7% dos cães ter pelo menos uma alteração na contagem diferencial de leucócitos, nenhum deles apresentou leucograma de stress.

Dos 15 animais avaliados foi apenas detetado um animal com anemia (normocítica normocrômica), com contagem absoluta de reticulócitos de 111500 reticulócitos/ $\mu$ L, o que corresponde a uma anemia regenerativa (eClinPath).

Tabela 12- Resultados do hemograma dos animais em estudo

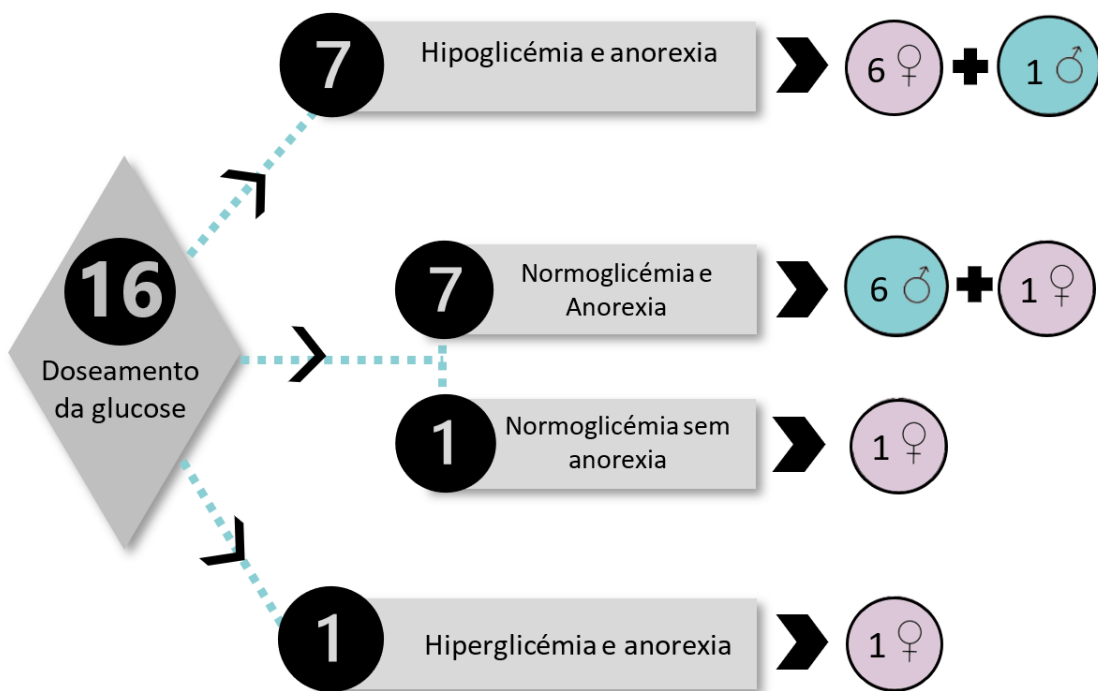
Parâmetros (Unidade)	n	Mediana (percentil 25; percentil 75)	Mínimo- Máximo	Intervalo de referência % (frequência absoluta)		
				Abaixo	Dentro	Acima
Eritrócitos ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ )	15	7,8 (6,8;8,2)	3,9-9,7	6,7 (1)	<b>80 (12)</b>	13,3 (2)
Hematócrito (%)	16	49,8 (46,1; 54,4)	24,3 - 63,0	6,3 (1)	<b>68,8 (11)</b>	25 (4)
Hemoglobina (g/dL)	15	17,2 (15,5; 18,4)	8,9 - 22,1	6,7 (1)	<b>60 (9)</b>	33,3 (5)
Leucócitos ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	15	12,7 (9,5;13,7)	7,2 – 20,2	0	<b>93,3 (14)</b>	6,7 (1)
Neutrófilos não segmentados ( $\mu\text{L}$ )	12	0 (0;0)	0-108	0	<b>100 (12)</b>	0
Neutrófilos Segmentados ( $\mu\text{L}$ )	15	6700 (5576,5;8075)	3982-11918	0	<b>93,3 (14)</b>	6,7 (1)
Linfócitos ( $\mu\text{L}$ )	15	2740 (1834;3529,5)	1335-8109	0	<b>80 (12)</b>	20 (3)
Monócitos ( $\mu\text{L}$ )	15	645 (444;885,5)	145-1716	6,7 (1)	<b>80 (12)</b>	13,3 (2)
Eosinófilos ( $\mu\text{L}$ )	15	434 (345;907)	0-2466	13,3 (2)	<b>66,7 (10)</b>	20,0 (3)
Basófilos	15	0 (0;0)	0-200	0	<b>100 (15)</b>	0

Relativamente às análises bioquímicas (Tabela 13), a ureia foi o parâmetro manifestamente mais alterado dado que cerca de 81% dos cães apresentaram aumento da sua concentração plasmática. Por sua vez, a creatinina só estava aumentada em 44% dos animais em estudo. Assim sendo, e tal como esquematizado na Figura 3, foram detetados 13 animais com azotémia, 7 com azotémia renal (AR), dado haver aumento da concentração plasmática de ureia e creatinina, e 6 com azotémia não renal (ANR), visto haver apenas aumento da ureia nestes casos (Palm 2017). Dois dos animais com AR apresentavam melena/hematoquézia, nos restantes 5 não havia evidência de sangramento gastrointestinal. Dos animais com ANR apenas um tinha sinais de hemorragia gastrointestinal, no entanto nos restantes 5 suspeita-se da ocorrência de sangramento gastrointestinal oculto.



**Figura 3- Diagrama de identificação das causas de azotemia não renal nos animais em estudo**  
Círculos pretos indicam o número de animais. Retângulos azuis indicam a possível justificação.

A glucose foi doseada em 16 animais, dos quais 44% tinham hipoglicémia. Tal como descrito na Figura 4, apenas um animal apresentava hiperglicémia, 7 tinham hipoglicémia e anorexia (6 fêmeas e 1 macho) e 8 animais estavam normoglicémicos. Contrariamente ao grupo dos animais com hipoglicémia e anorexia, no conjunto de animais normoglicémicos e com anorexia, a maioria dos casos corresponderam a machos. A análise estatística evidenciou que há associação entre o género no animal e o desenvolvimento de hipoglicémia ( $P=0,036$ ), sendo mais frequente nas fêmeas.



**Figura 4-Relação entre a concentração sanguínea de glicose e o gênero dos animais em estudo**  
Círculos pretos indicam o número de animais. Círculos azuis indicam o número de machos e os círculos rosa o número de fêmeas.

A fosfatase alcalina encontrava-se normal em todos os animais em que foi avaliada e a alanina aminotransferase estava ligeiramente aumentada em 3 cães (inferior a 5 vezes o valor máximo do intervalo de referência) (Johnston 2017).

O doseamento da concentração plasmática de albumina e das proteínas totais em simultâneo foi realizado apenas em 15 cães e em 10 deles (66,7%) ambos os parâmetros estavam dentro dos respectivos intervalos de referência.

**Tabela 13- Resultados das análises bioquímicas dos animais em estudo**

Parâmetros (Unidade)	n	Mediana (percentil 25; percentil 75)	Mínimo-Máximo	Intervalo de referência % (frequência absoluta)		
				Abaixo	Dentro	Acima
Ureia (mg/dL)	16	83,2 (60,9;134)	18-443	0	18,8 (3)	<b>81,3 (13)</b>
Creatinina (mg/dL)	16	1,2 (1,0; 1,9)	0,8-2,6	0	<b>56,3 (9)</b>	43,8 (7)
Glucose (mg/dL)	16	70 (42,8;83,3)	27-123	43,8 (7)	50 (8)	6,3 (1)
Fosfatase Alcalina (U/L 37° C)	14	29 (25,4-81,5)	8,0-156	0	<b>100 (14)</b>	0
Alanina aminotransferase (U/L 37° C)	15	69 (54,5-118)	23-222	0	<b>80 (12)</b>	20 (3)
Albumina (g/dL)	16	2,8 (2,6;3,1)	2,0-3,8	12,5 (2)	<b>81,3 (13)</b>	6,3 (1)
Proteínas Totais (g/dL)	15	6,2 (5,4;7,0)	4,1-8,4	13,3 (2)	<b>73,3 (11)</b>	13,3 (2)

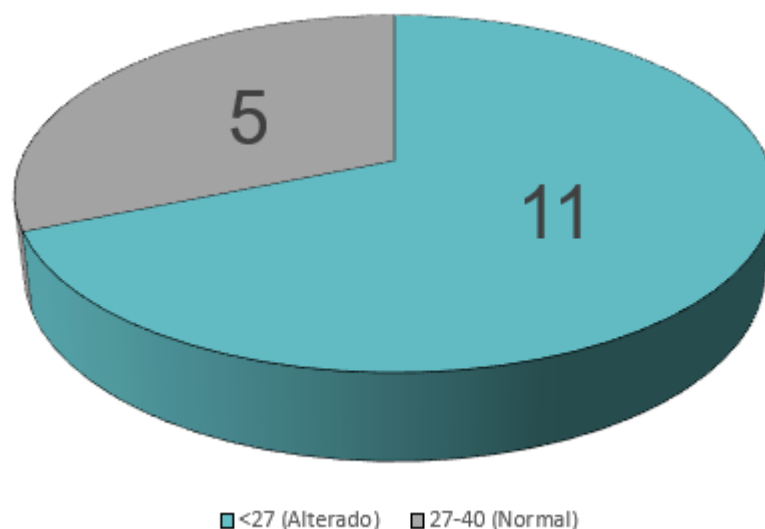
Os resultados do ionograma realizados em 16 dos 19 animais encontram-se abaixo na Tabela 14. O rácio Na:K foi calculado para os 16 cães e, tal como descrito no Gráfico 3, foi considerado alterado em 11 (69%) desses animais, uma vez que os seus valores foram inferiores a 27. Assim sendo, 31% dos animais submetidos a ionograma não apresentaram alterações eletrolíticas aquando do diagnóstico de HA.

**Tabela 14- Resultados do ionograma dos animais em estudo**

Parâmetros (Unidade)	n	Mediana (percentil 25; percentil 75)	Mínimo-Máximo	Intervalo de referência % (frequência absoluta)		
				Abaixo	Dentro	Acima
Sódio (mmol/L)	16	135,5 (129,3;144)	106-157	<b>68,8 (11)</b>	31,3 (5)	0
Potássio (mmol/L)	16	6,7 (5,4;7,1)	3,9-8,0	0	31,3 (5)	<b>68,8 (11)</b>
Cloro(mmol/L)	15	108 (100,5;113)	85-125	<b>53,3 (8)</b>	40 (6)	6,7 (1)



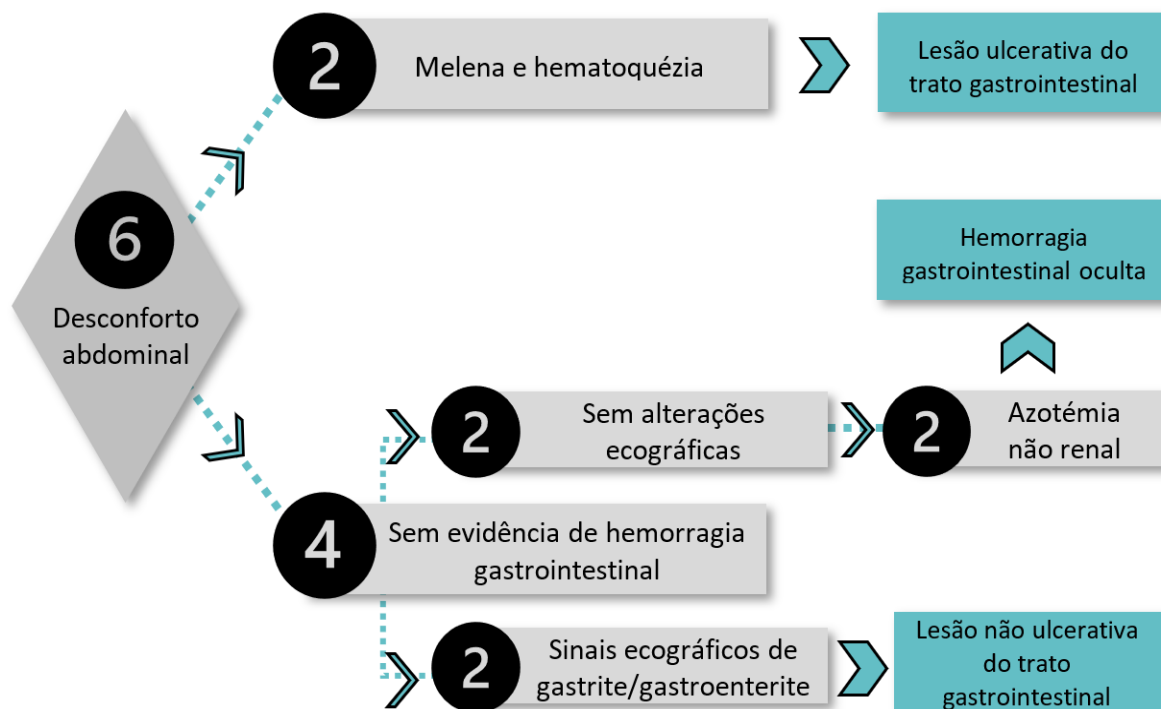
**Gráfico 3- Proporção de animais com rácio sódio: potássio inferior ou superior a 27**



### **3.5. Ecografia**

Dos 19 animais em estudo, 15 foram submetidos a ecografia abdominal. Em 2 desses casos apenas se conseguiu visualizar a glândula adrenal esquerda e noutros 3 animais não foi possível nenhuma das adrenais. O valor mediano da espessura da glândula adrenal esquerda foi de 2,9mm (2,1;3,4). Como referido anteriormente, a espessura da glândula adrenal esquerda ( $\leq 3,2$ mm) sugere ser o parâmetro ecográfico mais útil para apoiar a suspeita clínica de HA (Wenger et al. 2010). De acordo com este critério, foram identificados 7 cães com a glândula adrenal esquerda pequena, para além de outros 3 onde esta mesma glândula não foi observada, perfazendo um total de 10 animais (66,6%) cuja glândula esquerda apresentava dimensões inferiores às consideradas normais. A análise estatística revelou que não existe uma relação estatisticamente significativa entre a espessura da glândula adrenal esquerda e a presença de alterações eletrolíticas ( $P=0,172$ ).

Seis dos animais em estudo (38%) demonstraram desconforto abdominal no exame físico. Todos apresentavam vômito e 2 tinham também diarreia. Tal como esquematizado na Figura 5, 2 deles apresentavam melena e hematoquézia e nos restantes 4 não havia evidência de hemorragia gastrointestinal. Em 2 desses 4 animais havia sinais ecográficos compatíveis com gastrite/gastroenterite, não ulcerativa em ambos os casos. Os outros 2 cães com desconforto abdominal não tinham evidência ecográfica de alterações do trato gastrointestinal, no entanto ambos apresentavam ANR.



**Figura 5- Diagrama de identificação da causa de desconforto abdominal nos animais em estudo**  
Círculos pretos indicam o número de animais. Retângulos azuis indicam a possível justificação.

### 3.6. Sobrevida

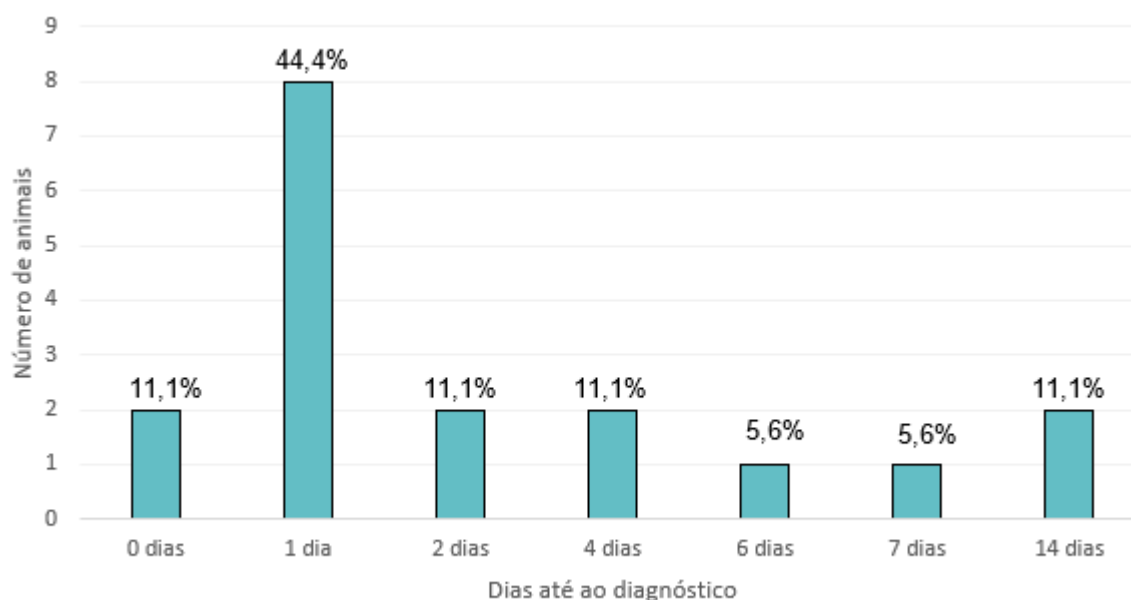
Foi determinado o tempo de vida após o diagnóstico de hipoadrenocorticismismo em 12 animais, uma vez que nos restantes 7 não havia nenhum registo clínico há mais de 9 meses. Destes 12 apenas 1 faleceu (aos 13 anos de idade, 1 ano após o diagnóstico de hipoadrenocorticismismo) e os restantes são acompanhados há pelo menos 5 meses, sendo que há casos em que o diagnóstico já foi estabelecido há mais de 3,5 anos.

### 3.7. Tempo para Diagnóstico

O TD corresponde ao tempo decorrido entre a admissão do animal no HEV-FMV e o estabelecimento do diagnóstico de hipoadrenocorticismismo. No entanto, de modo a não incluir o período decorrente entre as colheitas de sangue e o processamento das mesmas em laboratório considerou-se para o efeito a data em que foi requerida a realização do TEACTH por parte de um Médico Veterinário. O TD foi considerado zero nos casos em que este teste foi realizado no dia da chegada do animal ao HEV.

Tal como ilustrado no Gráfico 4, para a maioria dos animais (66,6%) o TEACTH foi requerido em 2 ou menos dias após terem sido admitidos no hospital. Contudo, existe alguma variação e houve casos que tal só ocorreu cerca de 2 semanas após a avaliação inicial.

**Gráfico 4- Tempo para Diagnóstico de Hipoadrenocorticismismo canino no Hospital Escolar Veterinário da Faculdade de Medicina Veterinária**



## 4. Discussão

### 4.1 Amostra populacional em estudo

A prevalência de HA no HEV (0,048%) está próxima da relatada para a doença em questão (Hauck et al. 2020). Os resultados obtidos referentes à idade do aparecimento dos sinais clínicos são concordantes com a informação da bibliografia supracitada, uma vez que a maioria dos animais afetados eram jovens ou adultos, entre 2 e 6 anos de idade. Num outro estudo realizado em Portugal a maioria dos animais incluídos encontrava-se dentro do mesmo intervalo de idades (Rodrigues 2017). Contrariamente ao esperado, não se observou uma maior predisposição de fêmeas (10) em relação aos machos (9).

A análise da idade com que evidenciaram os primeiros sinais de HA com base no género dos animais sugere que o aparecimento destes seja mais precoce no grupo dos machos do que no das fêmeas, o que poderá estar associado uma eventual menor reserva adrenal nesse grupo. Contudo, apesar dos dados evidenciarem alguma tendência, não foi identificada associação entre as variáveis. No entanto, este resultado poderá estar associado à reduzida dimensão da amostra.

Tendo em conta o peso dos cães incluídos no estudo, a maioria dos casos foi representada por animais de pequeno e médio porte, sendo que grande parte destes não

apresentava uma raça definida; um dos 19 cães pertencia a uma das raças consideradas como mais predispostas para o desenvolvimento de hipoadrenocorticismo, o Cão de Água Português, enquanto que outros dois faziam parte do grupo de raças consideradas menos predispostas para desenvolver esta doença, nomeadamente o Yorkshire Terrier e o Spitz anão.

A existência de uma endocrinopatia concomitante foi apenas identificada num animal. Este apresentava, para além do hipoadrenocorticismo, diabetes *mellitus*.

Recentemente foi publicado um *case report* que descreve a ocorrência de hipoadrenocorticismo secundariamente a metastização adrenal de um carcinoma mamário (Merino-Gutierrez et al. 2020). Uma das fêmeas em estudo apresentava no seu historial médico a presença de uma neoplasia mamária, por volta dos 11 anos de idade (10,75 anos); esta foi cirurgicamente extirpada e, de acordo com o relatório histopatológico produzido, tratava-se de um carcinoma mamário com baixo grau de malignidade sem invasão dos linfonodos e margens cirúrgicas limpas. Antes da cirurgia não havia evidência radiográfica de metastização pulmonar (avaliado com duas projeções). Este animal evidenciou os primeiros sinais relacionados com HA por volta dos 12 anos (12,25 anos) e nessa altura ambas as glândulas adrenais mediam 5mm de espessura. Foi recentemente sugerido que nos animais mais velhos que desenvolvem HA este poderá estar associado à destruição das suas adrenais por metastização (Proksch et al. 2020). Contudo, dado que existiu um intervalo de 1 ano e 5 meses entre os dois acontecimentos, que a neoplasia apresentava um baixo grau de malignidade, foi cirurgicamente extirpada com margens limpas e não foram identificadas outras eventuais metástases, é pouco provável que esta tenha sido a causa de HA neste animal.

## **4.2 Exame físico**

A alteração do exame físico mais detetada nos animais em estudo foi a hipotermia, que poderá ser justificada pelo papel que os glucocorticóides desempenham na manutenção da temperatura corporal.

A presença de bradicardia nos animais com HA é associada à existência de hipercaliémia. Dos 11 cães em estudo com hipercaliémia (tendo em conta que 3 deles não tinham registo da frequência cardíaca) apenas 2 apresentavam bradicardia; um deles apresentava a maior concentração plasmática de potássio detetada neste estudo (8 mmol/L), o outro apesar de apresentar um valor inferior (6,7 mmol/L) apresentava hiponatrémia marcada (106 mmol/L) e acidose metabólica, duas alterações que podem agravar os efeitos cardíacos da hipercaliémia (Scott-Moncrieff 2015). Não foi detetada acidose nem hiponatrémia tão marcada nos restantes animais com hipercaliémia sem bradicardia.

Sugere-se que o desconforto abdominal evidenciado pelos animais em estudo esteja associado a gastrite ou gastroenterite, ulcerativa ou não, provavelmente relacionada com a diminuição do efeito gastroprotetor exercido pelos glucocorticóides ao nível da mucosa gástrica. Suspeita-se que os dois animais com desconforto abdominal e ANR tenham apresentado hemorragia gastrointestinal oculta, uma vez que foram excluídas as restantes causas para esta alteração analítica, nomeadamente uma alimentação rica em proteína e o aumento do catabolismo (febre e fármacos) (Palm CA. 2017).

O desenvolvimento de choque nos cães com HA está mais associado àqueles que apresentam défice concomitante de glucocorticóides e mineralocorticóides, ou então a animais apenas com défice de glucocorticóides, mas com hemorragias gastrointestinais graves (Mooney 2007; Thompson et al. 2007). Três dos cães em estudo apresentaram sinais de choque, 2 deles com alterações eletrolíticas e o outro sem défice aparente de mineralocorticóides nem sinais de hemorragia gastrointestinal.

#### **4.3. Sinais clínicos e alterações analíticas**

O desenvolvimento de hiporrexia ou anorexia foi o sinal clínico mais evidente nos animais em estudo, presente em 18 dos 19 cães. Destes 18, 14 manifestaram vômito, dos quais 7 apresentavam também diarreia e 6 evidenciavam desconforto abdominal. Dos restantes 4 animais, um apresentava hematoquécia e outro uma eventual hemorragia gastrointestinal oculta. Nos outros 2 cães não se identificou nenhuma alteração gastrointestinal. Esta informação sugere e que a hiporrexia/anorexia presente nos animais com HA esteja maioritariamente relacionada com alterações gastrointestinais.

Thompson et al. (2007) verificaram que a ocorrência de vômito era mais frequente nos animais que apresentavam simultaneamente défice de glucocorticóides e de mineralocorticóides. Contudo, no presente estudo essa associação não foi verificada.

A presença de tremores musculares nos cães com HA é frequentemente associada à existência de hipoglicémia (Hess 2017). No presente estudo 3 animais desenvolveram este sinal, sendo que foi possível identificar hipoglicémia em 2 deles (o terceiro não foi sujeito a doseamento da glicémia). O desenvolvimento de letargia e fraqueza é também correlacionado com esta mesma alteração analítica; todavia, a presença de alterações eletrolíticas, como hiponatremia e hipercaliémia, poderão contribuir para o desenvolvimentos destes mesmos sinais clínicos (Fred and Brewer 2017; Hess 2017). Foram identificados 14 cães com letargia e/ou fraqueza, sendo que 13 deles apresentavam hipoglicémia e/ou alterações do ionograma. O animal que não apresentava nenhuma destas alterações tinha evidências analíticas de acidose respiratória e a ocorrência de alterações do estado de ácido-base normal poderão ser responsáveis pelo aparecimento destes sinais clínicos. (Fred and Brewer 2017; Kerl 2017). Este animal apresentava diminuição do calibre das artérias pulmonares na radiografia torácica

realizada, o que poderá indicar diminuição da perfusão pulmonar, com consequente desenvolvimento de acidose respiratória. Assim sendo, é possível observar que o aparecimento de letargia e fraqueza estão associados à presença de hipoglicemia e de alterações eletrolíticas; contudo, é possível que estes estejam também associados a outras causas, como por exemplo a acidose. No presente estudo foi verificada uma associação entre a presença de alterações eletrolíticas e o desenvolvimento de letargia/fraqueza, mas não se identificou associação entre estes sinais clínicos e a presença de hipoglicemia.

No presente estudo não se identificou associação entre a ocorrência de PU/PD e a presença de alterações eletrolíticas. Ainda assim, dos 4 cães que apresentavam estes sinais, 3 tinham hiponatremia e hipercaliemia. O animal sem estas alterações, para além da PU/PD apresentava azotemia e isostenúria, ambas frequentes nos animais com HA. Dois meses após o diagnóstico, este ainda apresentava PU/PD, a DU passou a ser inadequadamente concentrada (1016) e foi detetada proteinúria incipiente. Numa azotemia pré-renal a densidade urinária tende a ser superior a 1030. No entanto, nos animais com HA esta densidade será mais baixa devido à diminuição do gradiente osmótico medular consequente do défice aldosterona. (Scott-Moncrieff 2015). Este animal não apresentava as alterações eletrolíticas características daqueles com défice de aldosterona, ainda assim a sua densidade urinária era baixa. Deste modo, apesar de existir a hipótese de que uma eventual azotemia pré-renal possa ter evoluído para uma azotemia renal, esta é pouco provável, visto que não há registo de desidratação na história clínica do animal e o seu tutor apresentou o animal a consulta no dia seguinte ao aparecimento da poliúria. Sugere-se então que a PU/PD presentes neste animal estejam associadas a outro problema que não o hipoadrenocorticism.

Está descrito que nos animais com HA é mais comum existir aumento da concentração plasmática de ureia do que de creatinina, o que é concordante com os resultados aqui obtidos (81% para 44%). Um dos animais com ANR apresentava hematoquezia, o que poderá justificar esta alteração analítica. Nos restantes 5 animais, não havia sinais evidentes de sangramento gastrointestinal. Contudo, tendo-se excluído pelo historial clínico as restantes causas de ANR anteriormente apontadas, suspeita-se da existência de hemorragia gastrointestinal oculta. Três desses animais apresentaram alterações que corroboram esta suspeita clínica, nomeadamente o facto de dois deles terem desconforto abdominal à palpação e o outro anemia regenerativa. No entanto, 2 desses 5 animais poderão ter apresentado uma “falsa” ANR, uma vez que as suas condições corporais foram consideradas baixas e este é um dos fatores que influenciam a determinação da concentração sanguínea de creatinina (Thompson 2018), o que, contudo, não exclui a possibilidade de existir na mesma hemorragia gastrointestinal oculta nestes cães (Palm 2017). Assim sendo, foram identificados 9 animais com hemorragia do trato gastrointestinal, oculta em 5 deles (um dos

animais com hematoquézia não foi incluído no diagrama da figura 3, porque neste não foi doseada a concentração sanguínea de ureia e creatinina). A existência de AR e hemorragia do trato gastrointestinal não se excluem mutuamente. Dos 7 animais com AR 2 apresentavam hematoquézia e melena; deste modo, é possível que existam até mais 5 animais com sangramento gastrointestinal oculto (Palm 2017). É provável que estas lesões erosivas/ulcerativas do trato gastrointestinal sejam consequência da diminuição do efeito gastroprotetor que os glucocorticóides exercem; no entanto, não se pode excluir a possibilidade de que o aumento da concentração plasmática de ureia seja causa (ou um agravante) e não consequência das hemorragias gastrointestinais identificadas. Para além disso, 1 dos animais com hematoquézia apresentava sinais ecográficos sugestivos de colite e outro animal, também com hematoquézia, apresentava tenesmo e muco nas fezes. Nestes dois casos, a hemorragia gastrointestinal poderá não estar diretamente relacionada com o HA, mas sim por exemplo, com uma colite concomitante.

Foi identificado um animal com hiperglicémia; no entanto, este estava a ser suplementado com alimentos complementares, na forma de comprimido, que continham sacarose, lactose e maltodextrina, o que poderá justificar esta alteração analítica. O desenvolvimento de hipoglicémia nos animais com HA pode ser justificado pela diminuição do efeito que os glucocorticóides normalmente desempenham ao nível da manutenção dos níveis sanguíneos de glucose, bem como pela anorexia frequentemente observada nestes cães (Peterson et al. 1996; Hess 2017). Verificou-se que os 7 cães com hipoglicémia (6 fêmeas, 1 macho) apresentavam de facto anorexia, e que o único animal sem anorexia não desenvolveu hipoglicémia. No entanto, (excluindo o caso do animal com anorexia e hiperglicémia) havia outros 7 animais (6 machos, 1 fêmea) com anorexia que não desenvolveram hipoglicémia. Para além disso, a análise estatística revelou que existe associação entre a presença de hipoglicémia e o género dos animais, sendo o seu aparecimento mais frequente nas fêmeas. Estes resultados poderão indicar que existe uma resposta contra-regulatória à hipoglicémia mais eficiente nos machos. Quando a glicémia diminui, ainda dentro do intervalo de referência, há diminuição da secreção de insulina, diminuindo a utilização de glucose. Na presença de hipoglicémia há aumento da libertação de glucagon e epinefrina, com o objetivo de aumentar a glicémia através da neoglucogénese e glicogenólise hepáticas. Considerando que os machos apresentam maiores reservas hepáticas de glicogénio, promovidas pela testosterona, é possível que nestes a glicogenólise seja suficiente para normalizar a glicémia sem que seja necessária a ativação de outros mecanismos, como os glucocorticóides. (Nelson 2015; Nucci et al. 2017)

Syme e Scott-Moncrieff (1998) descrevem o aparecimento de convulsões (associadas a exercício físico) causadas por hipoglicemia num cão com HA. No nosso estudo não foram detetados episódios convulsivos; no entanto, apesar de 4 dos animais em estudo terem apresentado hipoglicemias mais marcadas do que a referida nesse *case report*, todos eles apresentavam letargia/fraqueza, pelo que não será expectável que exista prática de exercício nesses casos.

No animal com anemia regenerativa, as concentrações plasmáticas de proteínas totais e de albumina estavam dentro dos respetivos intervalos de referência (apesar de estarem junto ao limite inferior), este não estava ictérico nem apresentava esplenomegalia na ecografia abdominal realizada, o que sugere que esta seja uma anemia hemorrágica (Thompson 2018). Apesar deste animal não ter apresentado melena nem hematoquézia e a palpação abdominal não ter revelado desconforto, este foi um dos animais com suspeita clínica de hemorragia gastrointestinal oculta, o que justificaria o desenvolvimento de anemia neste cão.

A principal alteração do leucograma descrita nos animais com hipoadrenocorticismismo é a ausência de um leucograma de stress, característica essa identificada em todos os animais em estudo (Scott-Moncrieff 2015).

Seth et al. (2011) referem que a maioria dos animais com HA apresenta contagens de linfócitos dentro do intervalo de referência, o que está de acordo com os resultados obtidos no presente estudo. Segundo os resultados obtidos pelos mesmos autores, a presença de uma contagem de linfócitos superior a  $0,75 \text{ células} \times 10^3 / \mu\text{L}$  ( $750 \text{ células} / \mu\text{L}$ ) tem uma sensibilidade de 100%, apesar desse mesmo valor estar associado a uma baixa especificidade (35%). O valor mínimo detetado nos animais em estudo foi de  $1335 \text{ células} / \mu\text{L}$ , o que está em conformidade com a informação mencionada. Seth et al. (2011) verificaram também que as contagens de eosinófilos eram superiores nos animais com HA quando comparados com outros sem a doença; contudo, esse não foi identificado como um bom parâmetro discriminatório. No presente estudo detetou-se apenas 3 animais com eosinofilia; no entanto, 2 deles não estavam corretamente desparasitados e apresentavam prurido, o que pode ter influenciado este parâmetro e deste modo não estar relacionada com o HA.

Tal como esperado, a maioria dos animais em estudo apresentou hiponatremia e hipercaliemia, com consequente rácio Na:K inferior ao do intervalo de referência (27 a 40). No entanto, 5 animais submetidos a ionograma não apresentavam alterações eletrolíticas. Segundo os resultados obtidos por Adler et al. (2007) e Seth et al. (2011) a obtenção de um rácio com valor inferior a 24 é mais específico para diagnóstico de HA (especificidades de 100% e 96%, respetivamente) do que aqueles inferiores a 27 (especificidades de 97% e 94%, respetivamente). No presente estudo não se identificaram valores entre 24 e 27,2, pelo que todos os animais com rácio considerado baixo apresentavam valores inferiores a 24. O facto



de 5 dos animais em estudo não apresentarem alteração do rácio Na:K reforça a ideia de que, apesar de valores de rácio Na:K inferiores a 24 serem altamente sugestivos de HA, a não obtenção de valores iguais ou inferiores a este não o deverá excluir da lista de diagnósticos diferenciais.

Como sugerido por Seth et al. (2007), a combinação do rácio Na:K com a contagem de linfócitos poderá funcionar como uma ferramenta de diagnóstico mais ajustada, uma vez que correlaciona um indicador da falta de glucocorticóides (contagem de linfócitos) com um indicador do défice de mineralocorticóides (rácio Na:K).

A ausência de alterações eletrolíticas nos animais anteriormente mencionados poderá coincidir com o cenário de HA primário atípico ou com HA secundário. É possível que os animais com HA atípico venham a desenvolver essas alterações ao fim de algum tempo, o que não é expectável caso exista HA secundário. Destes 5 animais houve um que faleceu ao fim de 1 ano e outro que foi suplementado desde o início com mineralocorticóides e glucocorticóides, pelo que não foi possível avaliar se os mesmos desenvolveriam ou não as típicas alterações eletrolíticas. Até à data nenhum dos restantes 3 animais chegou a desenvolver hiponatrémia e hipercaliémia ( 1 deles diagnosticado há 1 ano e 2 meses e os outros dois há 5 e 6 meses). Tendo em conta que o HA primário é a forma mais comum desta doença, é mais provável que estes animais tenham HA primário atípico. Adicionalmente não foi detetada a ocorrência de traumatismos cranianos, apontada como uma das causas associadas ao desenvolvimento de HA secundário, nem o aparecimento de alterações neurológicas e de outros défices hormonais que podem também estar presentes em animais com essa forma de HA. No entanto, para fazer a distinção entre as duas formas de HA seria necessário realizar algum teste, como o doseamento de ACTH endógena, não realizado em nenhum deles.

#### **4.4. Ecografia abdominal**

Os dados referentes à ecografia abdominal foram recolhidos por 4 Médicos Veterinários do HEV-FMV, para além de um animal cujos resultados foram obtidos através de um relatório médico proveniente de outro hospital veterinário. O facto dos dados não serem recolhidos por um único operador nem por aparelhos idênticos diminui a precisão dos mesmos. Em 3 animais não foi possível identificar nenhuma das adrenais, no entanto um deles apresentava 44Kg de peso vivo o que constitui um fator de dificuldade na identificação ecográfica destas glândulas (Nyland et al. 2015). Noutros 2 animais não se conseguiu identificar a adrenal direita. Contudo, esta é mais difícil de se visualizar ecograficamente devido à sua localização (Nyland et al. 2015). Dos 15 animais submetidos a ecografia abdominal, utilizando como critério a espessura da glândula adrenal esquerda inferior a

3,2mm, seriam corretamente identificados 10 animais com HA. Foi feita a comparação entre os resultados do rácio Na:K ( $<27$ ) com os dados ecográficos referentes à espessura da glândula adrenal esquerda ( $<3,2\text{mm}$ ) em 13 dos 19 animais em estudo, por nestes haver registo de ambas os parâmetros. Observou-se que em 2 deles nenhum dos parâmetros estava alterado, em 8 cães havia alterações em ambos os parâmetros, 2 tinham rácio Na:K inferior a 24 com a glândula adrenal esquerda normodimensionada e 1 demonstrou alterações ecográficas sem alteração do rácio Na:K. Deste modo, apesar da medição da espessura da glândula adrenal esquerda ser um bom indicador de HA, apenas num dos 13 animais a realização da ecografia abdominal foi mais eficaz na identificação de um possível caso de HA do que o rácio Na:K.

Colocou-se a possibilidade dos animais sem alterações eletrolíticas apresentarem glândulas adrenais ligeiramente maiores do que os demais, visto que há a hipótese de uma das zonas do córtex adrenal (a glomerulosa) desses animais não ser afetada, ou pelo menos, completamente destruída (Baumstark et al. 2014; Scott-Moncrieff 2015). Contudo, não foi identificada associação entre esses dois parâmetros.

#### **4.5. Sobrevida**

A sobrevida média descrita nos animais com HA é de 4,7 anos. Fatores como idade, sexo e peso aparentam não influenciar a sobrevida destes animais (Scott-Moncrieff 2015). No presente estudo, apenas um dos cães faleceu: foi diagnosticado com HA aos 12 anos e 4 meses e morreu cerca de 1 ano depois. De entre os animais em estudo, apenas um era mais velho do que este. Os restantes tinham sido diagnosticados com HA no mínimo há 5 meses e no máximo há 3,5 anos, encontrando-se por isso dentro da idade média descrita. Tendo em conta que morreu apenas um animal no período de seguimento, a avaliação da importância dos fatores anteriormente descritos na sobrevida não foi possível, mas o prognóstico pareceu benigno.

#### **4.6. Tempo para Diagnóstico**

O diagnóstico atempado de HA, principalmente naqueles casos que apresentam sinais mais graves, é fundamental para que se possa iniciar rapidamente o tratamento nesses animais (Scott-Moncrieff 2015).

O TD para a maioria dos animais em estudo foi igual ou inferior a 2 dias, o que sugere que os clínicos do HEV-FMV estão familiarizados com esta doença. No entanto, o facto deste ser um Hospital Veterinário de referência pode influenciar estes resultados. Verificou-se ainda que nos casos que demoraram mais de 2 dias a serem identificados os valores do rácio Na:K foram considerados normais (4) ou então não tinha sido realizado ionograma (2), o que sugere

que a presença de alterações eletrolíticas desempenha um papel bastante importante na suspeita clínica de HA.

## **5. Conclusão**

No presente estudo não foi identificada uma maior prevalência de HA em fêmeas do que em machos. A maioria dos animais com HA incluídos no presente estudo apresentam entre 2 e 6 anos de idade e os dados sugerem que pode existir tendência para que os machos apresentem os sinais clínicos mais precocemente do que as fêmeas, apesar de não ter sido identificada uma relação estatisticamente significativa.

A presença de hiporrexia ou anorexia foi reportada em cerca de 95% dos animais em estudo, indicando que esta é uma alteração bastante frequente nos animais com HA. O desenvolvimento de vômito e letargia/fraqueza também foram descritos em mais de 50% dos animais. Quanto ao exame físico, a hipotermia foi a principal alteração detetada. As alterações analíticas mais frequentes foram a ausência de leucograma de stress (100%), presença de azotémia (81%) e rácio Na:K baixo (69%). A contagem de linfócitos revelou-se normal na maioria dos animais, sendo o valor mínimo apresentado de 1335 células/ $\mu$ L o que, de acordo com estudos prévios, este valor tem uma elevada sensibilidade na deteção de HA. Identificou-se uma associação entre o desenvolvimento de hipoglicémia e o género do animal, sendo esta alteração mais frequente nas fêmeas. Sugere-se o desenvolvimento de um estudo complementar com o objetivo de avaliar uma relação com aplicabilidade clínica entre o rácio Na:K com a contagem de linfócitos, através da criação de um grupo de controlo com animais saudáveis e outro com animais suspeitos de HA, nos quais a doença tenha sido formalmente excluída.

Tendo em conta que a mediana relativa à medição da espessura da glândula adrenal esquerda foi de 2,9mm, verifica-se que o exame ecográfico da maioria dos animais em estudo encontrava-se abaixo do valor de referência descrito de 3,2mm.

Foram identificados apenas 4 animais com melena/hematoquézia, mas suspeita-se que no total 9 a 14 animais possam apresentar hemorragia gastrointestinal, sugerindo que esta alteração possa ser mais frequente do que se aparenta ser. Como estudo futuro, sugere-se a avaliação da presença de hemorragias gastrointestinais nos animais com HA através de endoscopia. No entanto, tendo em conta que alguns destes animais estão hemodinamicamente instáveis e que apresentam um maior risco anestésico, sugere-se a eventual utilização de endoscopia por cápsula.

Dos animais em estudo, 31% não apresentavam alterações eletrolíticas no momento do diagnóstico, sendo possível que estes sejam casos de HA primário atípico. O ionograma aparenta ser uma importante ferramenta para conduzir ao diagnóstico de HA, visto que no HEV-FMV os casos cujo TD foi mais elevado correspondem a animais sem alterações

eletrolíticas ou que não tenham sido submetidos a ionograma. É assim importante ressaltar a importância de outros parâmetros, como a contagem de linfócitos.

O facto deste ser um estudo do tipo retrospectivo e depender do registo adequado de informação por parte de terceiros representa uma das limitações do estudo. Outra limitação é o reduzido número de animais incluídos, o que pode condicionar os resultados dos testes estatísticos aplicados.

Apesar deste estudo ter aplicabilidade clínica por salientar as principais alterações identificadas nos animais com HA, o contexto no qual os casos foram selecionados, um hospital Veterinário de referência, não é o mais comum. Deste modo, seria interessante alargar o mesmo e incluir casos de outros hospitais e clínicas Veterinárias de primeira opinião, de modo a caracterizar a apresentação clínica desta doença no contexto da Medicina Veterinária de rotina praticada em Portugal.

#### **IV. Bibliografia**

Adler JA, Drobatz KJ, Hess RS. 2007. Abnormalities of serum electrolyte concentrations in dogs with hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 21(6):1168–1173. doi:10.1892/06-270.1.

Bartges JW, Nielson DL. 1992. Reversible megaesophagus associated with atypical hypoadrenocorticism in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 201:889–891.

Baumstark ME, Sieber-Ruckstuhl NS, Müller C, Wenger M, Boretti FS, Reusch CE. 2014. Evaluation of Aldosterone Concentrations in Dogs with Hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med.*(28):154–159.

Behrend EN. 2015. Canine Hyperadrenocorticism. In: Feldman E, Nelson R, Reusch CE, Scott-Moncrieff JCR, Behrend EN, editors. *Canine & Feline endocrinology*. 4th Editio. St. Louis [MO]: Elsevier. p. 377–451.

Blois SL, Dickie E, Kruth SA, Allen DG. 2011. Multiple endocrine diseases in dogs: 35 cases (1996-2009). *J Am Vet Med Assoc.* 238(12):1616–1621. doi:10.2460/javma.238.12.1616.

Boretti FS, Meyer F, Burkhardt WA, Riond B, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE, Sieber-Ruckstuhl NS. 2015. Evaluation of the Cortisol-to-ACTH Ratio in Dogs with Hypoadrenocorticism, Dogs with Diseases Mimicking Hypoadrenocorticism and in Healthy Dogs. *J Vet Intern Med.* 29(5):1335–1341. doi:10.1111/jvim.13593.

Botsford A, Behrend EN, Kemppainen RJ, Gaillard PR, Oprandy F, Lee HP. 2018. Low-dose ACTH stimulation testing in dogs suspected of hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med.* 32(6):1886–1890. doi:10.1111/jvim.15256.

Bovens C, Tennant K, Reeve J, Murphy KF. 2014. Basal Serum Cortisol Concentration as a Screening Test for Hypoadrenocorticism in Dogs. *J Vet Intern Med.* 28(5):1541–1545. doi:10.1111/jvim.12415.

Church DB. 2012. Canine Hypoadrenocorticism. In: Peterson ME, Mooney CT, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. 4th ed. Gloucester (GB): BSAVA. p. 156–166.

Decôme M, Biais MC. 2017. Prevalence and clinical features of hypoadrenocorticism in Great Pyrenees dogs in a referred population: 11 cases. *Can Vet J.* 58(10):1093–1099.

Defarges A. 2015. The Physical Examination. *cliniciansbrief.com*.:74. [accessed 2020 Jul 30]. [https://files.brief.vet/migration/sectioned\\_content/24861/prop\\_physical-examination-24861-sectioned\\_content.pdf](https://files.brief.vet/migration/sectioned_content/24861/prop_physical-examination-24861-sectioned_content.pdf).

Eckersley GN, Bastianello S, Heerden J Van, Williams JH. 1989. An expansile secondary hypophyseal mastocytoma in a dog. *J S Afr Vet Assoc.* 60(2):113–116.

eClinPath. Regeneration. Cornell Univ Coll Vet Med. [accessed 2020 Aug 31]. <https://eclinpath.com/hematology/anemia/assessment-regeneration/>.

Famula TR, Belanger JM, Oberbauer AM. 2003. Heritability and complex segregation analysis of hypoadrenocorticism in the standard poodle. *J Small Anim Pract.* 44(1):8–12. doi:10.1111/j.1748-5827.2003.tb00096.x.

Feldman EC, Nelson RW. 2004. Hypoadrenocorticism (Addison's disease). In: Feldman EC, Nelson RW, editors. *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. 3rd ed. St. Louis [MO]: Saunders/Elsevier. p. 394–439.

Filaretova L, Podvigina T, Bagaeva T, Bobryshev P, Takeuchi K. 2007. Gastroprotective Role of Glucocorticoid Hormones. *J Pharmacol Sci.* 104:195–201.

Foley C, Bracker K, Drellich S. 2009. Hypothalamic-pituitary axis deficiency following traumatic brain injury in a dog: Case Report. *J Vet Emerg Crit Care*. 19(3):269–274. doi:10.1111/j.1476-4431.2009.00409.x.

Fred C, Brewer I. 2017. Weakness. In: Stephen J. Ettinger, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat*. 8th Editio. St. Louis [MO]: Elsevier. p. 472–477.

Galac S, Reusch CE, Kooistra HS, Rijnberk A. 2010. Adrenals. In: Rijnberk A, Kooistra HS, editors. *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. 2nd Editio. Hannover (DE): Schlütersche. p. 93–154.

Gallagher A. 2017. Vomiting and Regurgitation. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat*. 8th ed. St. Louis [MO]: Elsevier. p. 610–618.

Gow AG, Gow DJ, Bell R, Simpson JW, Chandler ML, Evans H, Berry JL, Mellanby RJ, Herretage ME. 2009. Calcium metabolism in eight dogs with hypoadrenocorticism. *J Small Anim Pract*. 50(August):426–430. doi:10.1111/j.1748-5827.2009.00757.x.

Greco DS, Stabenfeldt GH. 2013. Endocrine Glands and Their Function. In: Klein BG, editor. *Cunningham's Textbook of Veterinary Physiology*. 5th Editio. St. Louis [MO]: Elsevier. p. 381–391.

Hanson JM, Tengvall K, Bonnett BN, Hedhammar A. 2016. Naturally Occurring Adrenocortical Insufficiency - An Epidemiological Study Based on a Swedish-Insured Dog Population of 525,028 Dogs. *J Vet Intern Med*. 30(1):76–84. doi:10.1111/jvim.13815.

Hauck C, Schmitz SS, Burgener IA, Wehner A, Neiger R, Kohn B, Rieker T, Reese S, Unterer S. 2020. Prevalence and characterization of hypoadrenocorticism in dogs with signs of chronic gastrointestinal disease: A multicenter study. *J Vet Intern Med*. 34(4):1399–1405. doi:10.1111/jvim.15752.

Hess RS. 2017. Hypoadrenocorticism. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Text Book of Veterinary Internal Medicine: diseases of the dog and the cat*. 8th Editio. St. Louis [MO]: Elsevier. p. 4423–4305.

Hoerauf A, Reusch C. 1999. Ultrasonographic evaluation of the adrenal glands in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*. 35(8):214–218.

Hughes AM, Nelson RW, Famula TR, Bannasch DL. 2007. Clinical features and heritability of hypoadrenocorticism in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers: 25 Cases (1994-2006). *J Am Vet Med Assoc*. 231(3):407–412. doi:10.2460/javma.231.3.407.

Javadi S, Galac S, Boer P, Robben JH, Teske E, Kooistra HS. 2006. Aldosterone-to-renin and cortisol-to-adrenocorticotrophic hormone ratios in healthy dogs and dogs with primary hypoadrenocorticism. *J Vet Intern Med*. 20(3):556–561. doi:10.1892/0891-6640(2006)20[556:AACHRI]2.0.CO;2.

Jepson R. 2017. Polyuria and Polydipsia. In: Elliott J, Grauer GF, Westropp J, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*. 3rd Editio. Gloucester (GB): BSAVA. p. 8–23.

Johnston AN. 2017. Liver Enzymes. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat*. 8th Editio. St. Louis [MO]: Elsevier. p. 793–802.

Kemppainen RJ, Sartin JL. 1984. Evidence for episodic but not circadian activity in plasma concentrations of adrenocorticotrophin, cortisol and thyroxine in dogs. *J Endocrinol*. 103:219–226.

Kerl ME. 2017. Acid-Base, Oximetry, and Blood Gas Analysis. In: Feldman EC, Ettinger SJ, Côté E, editors. Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat. 8th ed. St. Louis [MO]: Elsevier. p. 1439–1446.

Koyama T, Omata Y, Saito A. 2003. Changes in Salivary Cortisol Concentrations During a 24-Hour Period in Dogs. *Horm Metab Res.* 35:355–357.

Van Lanen K, Sande A. 2014. Canine hypoadrenocorticism: Pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Top Companion Anim Med.* 29(4):88–95. doi:10.1053/j.tcam.2014.10.001.

Langlais-Burgess L, Lumsden JH, Mackin A. 1995. Concurrent hypoadrenocorticism and hypoalbuminemia in dogs: a retrospective study. *J Am Anim Hosp Assoc.* 31(4):307–311.

Lathan P, Moore GE, Zambon S, Scott-Moncrieff JC. 2008. Use of a Low-Dose ACTH Stimulation Test for Diagnosis of Hypoadrenocorticism in Dogs. *J Vet Intern Med.* 22:1070–1073.

Lathan P, Scott-Moncrieff JC, Wills RW. 2014. Use of the Cortisol-to-ACTH Ratio for Diagnosis of Primary Hypoadrenocorticism in Dogs. *J Vet Intern Med.* 28(5):1546–1550. doi:10.1111/jvim.12392.

Lennon EM, Boyle TE, Hutchins RG, Friedenthal A, Correa MT, Bissett SA, Moses LS, Papich MG, Birkenheuer AJ. 2007. Use of basal serum or plasma cortisol concentrations to rule out a diagnosis of hypoadrenocorticism in dogs: 123 Cases (2000-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 231(3):413–416. doi:10.2460/javma.231.3.413.

Lifton SJ, King LG, Zerbe CA. 1996. Glucocorticoid Deficient Hypoadrenocorticism in Dogs: 18 Cases (1986-1995). *J Am Vet Med Assoc.* 209(12):2076–2081.

Medinger T, Williams D, Bruyette D. 1993. Severe gastrointestinal tract hemorrhage in three dogs with hypoadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc.* 202(11):1869–1872.

Meij BP, Kooistra HS, Rijnberk A. 2010. Hypothalamus-Pituitary System. In: Rijnberk A, Kooistra HS, editors. Clinical Endocrinology of Dogs and Cats. 2nd Editio. Hannover (DE): Elsevier. p. 31–34.

Melián C, Stefanacci J, Peterson ME, Kintzer PP. 1999. Radiographic Findings in Dogs with Naturally-Occurring Primary Hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc.* 35(3):208–212. doi:10.5326/15473317-35-3-208.

Merino-Gutierrez V, Feo-Bernabé L, Clemente-Vicario F, Puig J. 2020. Addison's Disease Secondary to Bilateral Adrenal Gland Metastatic Mammary Carcinoma in a Dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 56(2). doi:10.5326/JAAHA-MS-6953. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31961213/>.

Mooney CT. 2007. Addison's disease (Hypoadrenocorticism) in dogs. *Eur J Companion Anim Pract.* 17(2):167–172.

Murtagh K, Arrol L, Goncalves R, Granger N, German AJ, Smith PM. 2015. Hypothalamic-Anterior pituitary hormone deficiencies following traumatic brain injury in dogs. *Vet Rec.* 176(1):20. doi:10.1136/vr.102626.

Nelson RW. 2015. Beta-Cell Neoplasia: Insulinoma. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JCR, Behrend EN, editors. Canine & Feline endocrinology. 4th Editio. St. Louis [MO]: Elsevier. p. 348–375.

Neufeld M, Maclaren N, Blizzard R. 1980. Autoimmune polyglandular syndromes. *Pediatr Ann.* 9(4):43–53. doi:10.3928/0090-4481-19800401-07.

Nielsen L, Bell R, Zoia A, Mellor DJ, Neiger R, Ramsey I. 2008. Low ratios of sodium to potassium in the serum of 238 dogs. *Vet Rec.* 162(14):431–435. doi:10.1136/vr.162.14.431.

Nucci RAB, Teodoro AC de S, Krause Neto W, Silva W de A, de Souza RR, Anaruma CA, Gama EF. 2017. Effects of testosterone administration on liver structure and function in aging rats. *Aging Male*. 20(2):134–137. doi:10.1080/13685538.2017.1284779.

Nyland TG, Neelis DA, Mattoon JS. 2015. Adrenal Glands. In: Mattoon JS, Nyland TG, editors. *Small Animal Diagnostic Ultrasound*. 3rd ed. St. Louis [MO]: Elsevier. p. 541–556.

Oberbauer AM, Bell JS, Belanger JM, Famula TR. 2006. Genetic evaluation of Addison's disease in the Portuguese Water Dog. *BMC Vet Res*. 2:1–7. doi:10.1186/1746-6148-2-15.

Oberbauer AM, Benemann KS, Belanger JM, Wagner DR, Ward JH, Famula TR. 2002. Inheritance of hypoadrenocorticism in Bearded Collies. *Am J Vet Res*. 63(5):643–647. doi:10.2460/ajvr.2002.63.643.

Palm CA. 2017. Blood Urea Nitrogen and Creatinine. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat*. 8th Editio. St. Louis [MO]: Elsevier. p. 777–780.

Peterson ME, Feinman JM. 1982. Hypercalcemia associated with hypoadrenocorticism in sixteen dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 181(8):802–804.

Peterson ME, Kintzer PP, Kass PH. 1996. Pretreatment clinical and laboratory findings in dogs with hypoadrenocorticism. *J Am Vet Med Assoc*. 208(1):85–91.

Platt SR, Chrisman CL, Graham J, Clemmons RM. 1999. Secondary Hypoadrenocorticism Associated With Craniocerebral Trauma in a Dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 35:117–122.

Proksch A-L, Brühshwein A, Hartmann K, Wehner A. 2020. Suspected bilateral adrenal gland tumour causing primary Addison's disease in a dog. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 48(2):132. doi:10.1055/a-1122-7837. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325528/>.

Rieser TM. 2017. Shock. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat*. 8th ed. St. Louis [MO]: Elsevier. p. 1432–1438.

Rockwell JL, Monroe WE, Tromblee TC. 2005. Spontaneous hypoadrenocorticism in a dog after a diagnosis of hyperadrenocorticism. *J Vet Intern Med*. 19(2):255–258. doi:10.1892/0891-6640(2005)19<255:SHIADA>2.0.CO;2.

Rodrigues AMC. 2017. Alterações eletrolíticas no Hipoadrenocorticismo canino. Estudo de 10 casos clínicos. Dissertação de Mestrado. Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Saito M, Olby NJ, Obledo L, Gookin JL. 2002. Muscle cramps in two standard poodles with hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc*. 38(5):437–443. doi:10.5326/0380437.

Schmidt S. 2015. Top 5 Leukogram Patterns. *Clin Br.(May)*:14–16.

Scollan KF, Sisson DD. 2017. Pathophysiology of Heart Failure. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat*. 8th Editio. St. Louis [MO]: Elsevier. p. 2853–2875.

Scott-Moncrieff JC. 2015. Hypoadrenocorticism. In: Feldman EC, Nelson RW, Reusch CE, Scott-Moncrieff JCR, Behrend EN, editors. *Canine & Feline endocrinology*. 4th Editio. St. Louis [MO]: Elsevier. p. 485–520.

Seth M, Drobatz KJ, Church DB, Hess RS. 2011. White Blood Cell Count and the Sodium to Potassium Ratio to Screen for Hypoadrenocorticism in Dogs. *J Vet Intern*



Med.(25):1351–1356.

Sieber-Ruckstuhl NS, Burkhardt WA, Hofer-Inteeworn N, Riond B, Rast IT, Hofmann-Lehmann R, Reusch CE, Boretti FS. 2015. Cortisol Response in Healthy and Diseased Dogs after Stimulation with a Depot Formulation of Synthetic ACTH. *J Vet Intern Med.* 29(6):1541–1546. doi:10.1111/jvim.13641.

Stewart PM, Krone NP. 2011. The Adrenal Cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th Editi. Philaelpia (PA): Saunders/Elsevier. p. 482–544.

Syme HM, Scott-Moncrieff JC. 1998. Chronic hypoglycaemia in a hunting dog with secondary hypoadrenocorticism. *J Small Anim Pract.* 39(July):348–351.

Thompson AL, Scott-Moncrieff JC, Anderson JD. 2007. Comparison of classic hypoadrenocorticism with glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in dogs: 46 Cases (1985-2005). *J Am Vet Med Assoc.* 230(8):1190–1194. doi:10.2460/javma.230.8.1190.

Thompson MS. 2018. *Small Animal Medical Differential Diagnosis: A book of lists*. 3rd editio. Thompson MS, editor. St. Louis [MO]: Elsevier.

Wenger M, Mueller C, Kook PH, Reusch CE. 2010. Ultrasonographic evaluation of adrenal glands in dogs with primary hypoadrenocorticism or mimicking diseases. *Vet Rec.* 167(6):207–210. doi:10.1136/vr.c4235.

Whitley NT. 1995. Megaoesophagus and glucocorticoid-deficient hypoadrenocorticism in a dog. *J Small Anim Pract.* 36:132–135.

Willard MD. 2017. Diarrhea. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and cat*. 8 th. St. Louis [MO]: Elsevier. p. 619–624.

Williams GH. 2005. Aldosterone Biosynthesis, Regulation, and Classical. *Heart Fail Rev.* 10:7–13.

Wolfesberger B, Fuchs-Baumgartinger A, Schwendenwein I, Zeugswetter F, Shibly S. 2011. Sudden Death in a Dog with Lymphoplasmacytic Hypophysitis. *J Comp Pathol.* 145(2–3):231–234. doi:10.1016/j.jcpa.2011.01.004. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcpa.2011.01.004>.

## V. Anexos

### 1. Anexo 1



**INOVAÇÃO & DESENVOLVIMENTO SEM SEGREDOS**  
ST. MARIA DA FEIRA - 20 A 22 FEVEREIRO 2020



**U LISBOA**

UNIVERSIDADE DE LISBOA



**Autor correspondente:**  
Patrícia Tavares Rodrigues  
patricia96rodrigues@hotmail.com  
**Financiamento e agradecimento**  
Projeto UIDB/00202/2019 (CIISA)

## Doença auto-inflamatória do Shar-Pei: Apenas em cães de raça? A propósito de um caso clínico

Rodrigues P<sup>1</sup>, Mendoza B. e Leal R.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Portugal, Av. Universidade Técnica, 1300-477 Lisboa, Portugal

<sup>2</sup> Centro de Investigação Interdisciplinar em Sanidade Animal (CIISA), Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, Portugal, Av. Universidade Técnica, 1300-477 Lisboa, Portugal.

### INTRODUÇÃO

Os cães de raça Shar-Pei são predispostos para um quadro inflamatório sistémico caracterizado por febres altas episódicas, associado a artrites, dermatites, otites e deposição de substância amiloide em vários órgãos (Olsson, 2013). Apesar de controverso, acredita-se que estas alterações advêm de mutações genéticas, destacando-se uma duplicação a montante da região codificadora da enzima Ácido-Hialurónico-Sintetase (HAS2), (Mia Olsson, 2011) e outra a nível da codificação da proteína Mdm2, Transformed 3 T3 cell double minute 2, p53 Binding Protein (MTBP) (Julia Metzger, 2017).

Apesar de mais frequente em cães de raça pura, dada a complexidade da base genética desta síndrome, é possível que a DAISP ocorra em cães cruzados. Contudo, os relatos desta síndrome em cães não Shar-Pei são escassos.

### SEGUIMENTO

#### 1 mês após o início do tratamento:

Verificou-se uma melhoria substancial dos sinais clínicos e do estado geral do animal. A colchicina foi bem tolerada e não induziu sinais digestivos, tendo sido mantida durante 3 meses até novo doseamento da SAA. A dose de prednisolona foi novamente reduzida até 0,15 mg/kg duas vezes por semana.

#### 4 meses após o início do tratamento:

Nesta reavaliação verificou-se uma ligeira distensão dos tarsos, o que levantou a suspeita de um controlo sub-normal da doença. Deste modo, foi recomendado um aumento da dose de prednisolona para 0,15mg/kg três vezes por semana. A SAA foi novamente doseada tendo-se observado a redução para 4,95 µg/ml. Tendo ocorrido uma resposta positiva à colchicina, sem evidências de efeitos secundários, o tratamento foi continuado.

1 mês com prednisolona (0,3mg/kg)



3 meses com prednisolona (0,15mg/kg)



### CASO CLÍNICO

♀ Shar-Pei x ♂ Serra 'Aires

Um cão macho castrado de 6 anos, fenotipicamente similar a um exemplar da raça Serra de Aires, foi apresentado à consulta por edema dos tarsos (desde há 3 semanas). A mãe também apresentava edema crónico dos tarsos.

#### Anamnese

Os sinais apresentados eram episódicos desde a idade jovem e melhoravam aquando da administração pontual de prednisolona.

Já tinham sido anteriormente despidadas doenças vectoriais (Leishmania, Ehrlichia, Dirofilaria e Anaplasma), as quais se revelaram negativas.

#### Exame Físico

Apenas se detetou tumefacção articular e febre (39.3°C).

#### Investigação clínica

Nesta fase a DAISP foi o nosso principal diagnóstico diferencial, no entanto uma origem imuno-mediada (poliartrite) também foi considerada. Assim, a realização de citopunções articulares foi adiada devido ao historial familiar e ao facto das articulações afectadas serem persistentemente os tarsos. De facto, enquanto que uma poliartrite se exprime sobretudo a nível dos tarsos e carpos, a DAISP traduz-se numa tumefacção preferencial dos tarsos onde há uma maior quantidade de ácido hialurónico.

Foram realizadas análises gerais (hemograma, bioquímicas, urina II e rácio proteína-creatinina urinário) e uma ecografia abdominal, as quais não revelaram alterações.

Foi doseada a proteína amiloide sérica (SAA), biomarcador de inflamação sistémica e amiloidose em cães, a qual estava marcadamente elevada (SAA 47.5 µg/ml; Ref. < 4.6 µg/ml), confortando a suspeita clínica de DAISP.

Assim sendo, foi iniciado tratamento médico com prednisolona (1mg/kg q24h PO com redução progressiva até 0,3mg/kg) e colchicina (0.03mg/kg q24h PO).

### CONCLUSÃO

Os achados encontrados na anamnese, resultados analíticos e a resposta ao tratamento instituído suportam o nosso principal diagnóstico diferencial: DAISP.

Este caso **documenta a ocorrência de DAISP em cães fenotipicamente distintos da raça Shar-Pei**, sensibilizando a comunidade médico-veterinária e reforçando a necessidade de mais estudos para uma melhor compreensão desta doença.



### REFERÊNCIAS

- Olsson M, Tintle L, Kierczak M, Perloski M, Tonomura N, Lundquist A, et al. (2013) Thorough Investigation of a Canine Autoinflammatory Disease (AID) Confirms One Main Risk Locus and Suggests a Modifier Locus for Amyloidosis. PLoS ONE 8(10): e75242. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075242>
- Olsson M, Meadows JR, Truvé K, Rosengren Pielberg G, Puppo F, Mauceli E, et al. (2011) A Novel Unstable Duplication Upstream of HAS2 Predisposes to a Breed-Defining Skin Phenotype and a Periodic Fever Syndrome in Chinese Shar-Pei Dogs. PLoS Genet 7(3): e1001332. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001332>
- Metzger, J., Nolte, A., Uhde, A. K., Hewicker-Trautwein, M., & Distl, O. (2017). Whole genome sequencing identifies missense mutation in MTBP in Shar-Pei affected with Autoinflammatory Disease (SPAID). BMC genomics, 18, (348). Disponível em: <https://bmcbgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12864-017-3737-z>